Université de Neuchâtel — Faculté des Sciences
Laboratoire de Chimie Prof. Dr. M. de Montmollin

Über Halogenamine

Beiträge zur Wurtzschen Reaktion und der Synthese der β-γ-substituierten Piperidine

Dissertation

vorgelegt zur Erlangung des Doktorgrades

durch

Emil Zolliker

These N° 5

Druck von Thomas & Hubert, Weida (Thür.)
1928

Université de Neuchâtel — Faculté des Sciences
Laboratoire de Chimie Prof. Dr. M. de Montmollin

Über Halogenamine

Beiträge zur Wurtzschen Reaktion und der Synthese der β-γ-substituierten Piperidine

Dissertation

vorgelegt zur Erlangung des Doktorgrades

durch

Emil Zolliker

Thèse N° 5

Druck von Thomas & Hubert, Weida (Thür.)
1928

La Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel, sur le rapport de M. M. les professeurs M. de Montmollin et H. Rivier, autorise l'impression de la présente thèse sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont contenues.

Neuchâtel, décembre 1927.

Le Doyen:

A. Jaquerod.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Den Vorschlag zu nachfolgender Arbeit, die im chemischen Laboratorium der Universität Neuchâtel ausgeführt wurde, hat mir Herr Prof. M. de Montmollin gemacht.

Ich möchte an dieser Stelle ihm meinen Dank aussprechen für die Ratschläge, die er mir zuteil werden ließ, und für das Interesse, das er stets meiner Arbeit entgegenbrachte.

Dezember 1927.

E. Zolliker.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 7

I. Kapitel. Die Propional-Ladenburg-Synthese.

A. Propionaldehyd 18

B. Aldolisation 19

C. Reduktion 21

D. Bromierung 21

E. Cyanierung 24

Anhang: Halogennitrile und Wurtzsche Reaktion 28

II. Kapitel. Darstellung der β- und γ-Halogen-Butylamine.

Theoretischer Teil 35

1. Darstellungsmethoden für β-substituierte Butylamine 35

2. Darstellungsmethoden für γ-substituierte Butylamine 39

3. β, γ-disubstituierte, sekundäre Butylamine 42

Experimenteller Teil 42

1. β-substituiertes Butylamin 42

Alkylierungsversuche an Cyanhydrin 43

Halogenierung der Amine 46

2. γ-substituiertes Butylamin 51

3. Kondensation zu β, γ-disubstituiertem sekundärem Amin 57

III. Kapitel. Die freien Halogenamine; Versuche zur Kondensation nach Wurtz.

Theoretischer Teil 65

Experimenteller Teil 72

β-Brombutylamin 72

β-Chlorbutylamin 75

Reaktionen der beiden β-Halogenbutylamine 78

Di-β-Chlor-dibutyl-amin 82

γ-Brombutylamin 84

β-γ-Dichlor-dibutylamin 86

Diskussion der Resultate 88

Schlußwort 90

Liste der neuen Körper 91

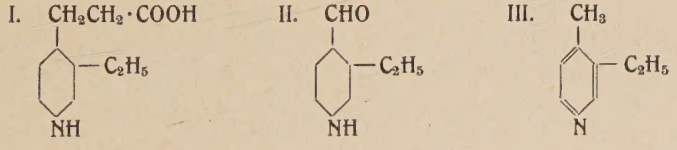
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555014_0024

Einleitung.

Die Aufgabe, die wir uns zu Beginn dieser Arbeit stellten, war die Synthese des β-Äthyl-γ-methyl-piperidins. Mit der Darstellung desselben und ähnlicher β-γ-disubstituierter Piperidinderivate beschäftigen sich die Chemiker schon seit Jahren; Beiträge hierzu liefern aus unserem Laboratorium eine Anzahl Arbeiten, die teilweise noch im Gang, teilweise schon abgeschlossen sind. Den Grund dieser Bestrebungen weiter auszuführen hieße, oft Gesagtes wiederholen. Ich kann mich deshalb kurz fassen und verweise bezüglich ausführlicherer Angaben auf die Einleitungen zu den Thesen Matiles und Martenets[1].

Für den Aufbau der Chinuclidin-Hälfte, der sog. „II. Hälfte" des Chininmoleküls, werden zwei Körper als notwendig erachtet: Das Homocincholoipon (I), resp. das um zwei H-Atome ärmere Homomerochinen und der Apocincholoiponaldehyd (II):



Beide sind bis jetzt nur durch Spaltung der natürlichen Chinaalkaloide oder durch teilweise Synthesen erhalten worden. So ist das Homocincholoipon vom β-Collidin (III) ausgehend erreicht

[1] P. Matile, Dissertation Neuchâtel, 1924; M. Martenet, Dissertation Neuchâtel, 1926.

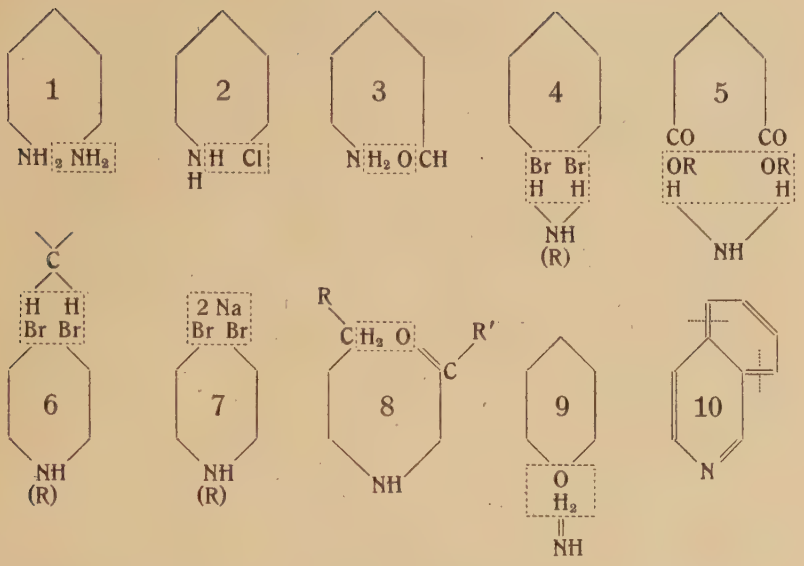
worden[1] — auch der Chinuclidinkern selbst ist aus demselben Collidin hergestellt worden[2]. Würde also für dieses letztere, bzw. sein Hexahydro-Derivat, das eingangs erwähnte β-Äthyl-γ-methyl-piperidin, eine ergiebige Darstellungsmethode aufgefunden, so wäre der entscheidende Schritt für die Alkaloidsynthese getan. (Daß hierbei an Stelle der Vinyl- sich die Äthyl-Gruppe befindet, ist nicht von Belang, diese hydrierten Chinaalkaloide erwiesen sich therapeutisch ebenso wirksam wie die natürlichen Produkte.)

Die Versuche, dieses β-Collidin und seine Verwandten synthetisch zu gewinnen, sind demgemäß zahlreich in der Literatur. Hierher gehören die Arbeiten von Tschitschibabin[3], Ruzicka[4], Koenigs[5], Wohl[6], Raabe[7] und Humm[8]. Es genüge hier der Hinweis auf dieselben, ihre nähere Erörterung findet sich in den oben genannten Thesen. — Alle diese Synthesen haben aber die Aufgabe, einen wirklich vorteilhaften Weg zur Darstellung β-γ-substituierter Piperidine zu zeigen, nicht befriedigend gelöst; sie sind durchwegs zu unrationell. Wir haben z. B. die Synthese von Ruzicka, die sehr verheißungsvoll aussieht, in unserem Laboratorium wiederholt; auch sie erwies sich als unrentabel. Auf alle Fälle erscheint die industrielle Anwendung dieser Methoden als ausgeschlossen, das Problem bleibt also noch offen.

Jeder dieser begangenen oder möglichen Wege zu den Pyridin- und Piperidinkörpern setzt sich aus mehr oder weniger zahlreichen Etappen, Einzelreaktionen zusammen. Wollte man eine Klassifikation durchführen, so würden diese Synthesen wohl am besten geordnet nach ihrer markantesten Reaktion, der Zyklisation. Eine kleine Aufstellung der gangbaren Ringbildungen:

---

[1] Koenigs Habilitationsschrift, erwähnt in B. **52**, 1846.
[2] Koenigs, B. **37**, 3244.
[3] J. pr. Ch. (II) **107**, 109 (122).
[4] Helv. ch. A. II, 4.
[5] B. **34**, 4336.
[6] B. **38**, 4154; B. **40**, 4685.
[7] B. **54**, 925.
[8] B. **55**, 2064.



zeigt uns Reaktionen von sehr ungleichem pratischem Wert.

Die **1.** ist die altbekannte Ladenburgsche Ringbildung, die ihre Probe schon zur Genüge bestanden hat[1].

Die **2.** Gabrielsche Zyklisation[2] der δ- und ε-halogensubstituierten Amine mag seinerzeit gute Dienste zur Konfigurationsbestimmung der heterozyklischen Ringe geleistet haben, ist aber als synthetische Methode ohne wirkliche Bedeutung geblieben.

Zur **3.** Kondensation (zwischen Aldehyd- und Aminogruppe nach Art der Schiffschen Basen) kann die äußerst fruchtbare Hantzsche Synthese[3] gezählt werden. Da dabei in der Regel α-substituierte Pyridinderivate resultieren, ist sie für uns wohl nicht brauchbar[4].

---

[1] B. **18**, 3100; A. **247**, 52; B. **20**, 442; B. **23**, 2727 usw.

[2] Gabriel, B. 25, 421; Funk, B. **26**, 2568; Granger, B. **28**, 1197; Geuther, B. **31**, 2134.

[3] Hantz, A. **215**, 1—82.

[4] Hierher gehören auch die Zyklisationen von Mannich und Ball (Archiv der Pharmacie); ebenso diejenige von Haller (siehe Bl. 1926, 1065).

Die **4.** Reaktion verläuft besonders glatt, wenn an Stelle des NH_3 eine primäre Base, z. B. Anilin tritt[1].

Weniger zu allgemeiner Anwendung befähigt sind die folgenden Reaktionen:

Zur **5.** werden vor allem Alkyl-Glutarsäuren mit Ammoniak umgesetzt.

6. Diese Ringbildung, mit der sich im hiesigen Laboratorium die Herren Matile und Achermann beschäftigt haben, bringt ein sekundäres, dibromiertes Amin in Umsetzung mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe enthalten (z. B. Natriummalonester).

Die **7.** Zyklisation basiert auf der Reaktion Wurtz; sie ist vorläufig noch hypothetisch.

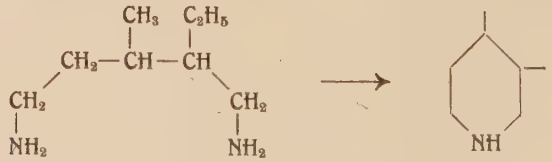
Zur **8.**, wo eine Methylen- mit einer Ketongruppe kondensiert wird, gehört die Wohlsche Synthese[2] der Cincholoiponsäure.

9. Hier wird der sauerstoffhaltige Ring — ein Pyron oder ein Lacton — durch Einwirkung von Ammoniak in einen Pyridinring verwandelt.

10. Diese Oxydation der „Benzolhälfte" im Chinolinkern kann auch auf Isochinolin angewendet werden[3], wobei man zu den gewünschten — substituierten Pyridinen gelangen kann.

Auf zwei dieser möglichen Wege hatten wir unser Augenmerk gerichtet: die Ladenburgsche und die Wurtzsche Reaktion.

Die erstere, altbekannt und in vielen ähnlichen Fällen angewendet, konnte natürlich nicht für sich allein das wesentliche Neue unserer Aufgabe ausmachen. Der ins Auge gefaßte Ringschluß

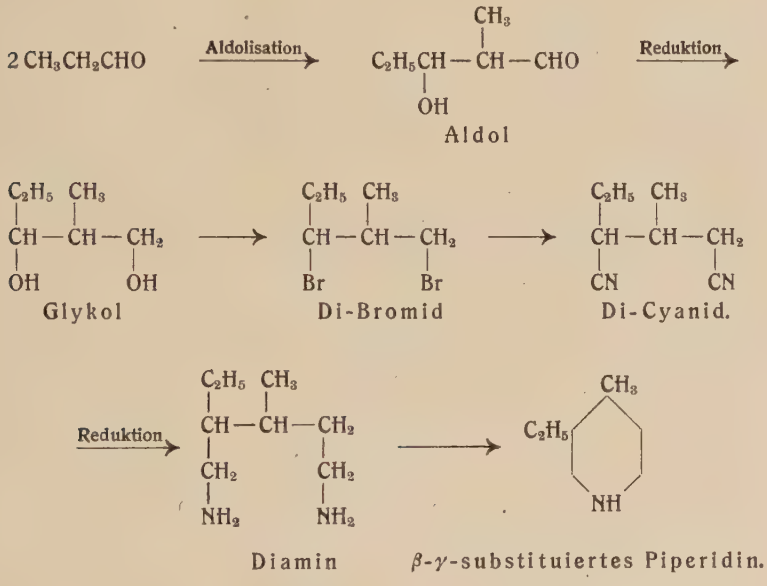


[1] V. Braun, B. **46**, 1789, mit primärem Amin.

[2] B. **38**, 4154; Wohl und Losanitsch, B. **40**, 4685 und 4698.

[3] Hoogewerff, van Dorp, R. tr. ch. des Pays-Bas **4**, 285.

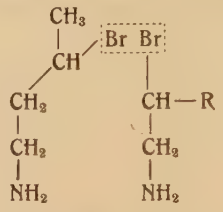
muß von vorneherein als durchaus ausführbar gelten. Er ist der Abschluß einer Versuchsreihe, bei der die Hauptschwierigkeit in der Darstellung der Zwischenkörper, letzten Endes also des oben durch die Formel wiedergegebenen 2-Äthyl-3-methyl-1,5-diamino-pentans liegt. Diese Synthese, die, vom Propionaldehyd ausgehend, mit der Ladenburgschen Reaktion abschließt, sei der Kürze halber im folgenden als die Propional-Ladenburg-Synthese bezeichnet.



Das Schlußglied, der Ringschluß, den ich selbst nicht mehr ausführte, wird den Experimentator vor keine neue Aufgabe mehr stellen. — Freilich sind wir hier nicht mehr beim einfachen Fall der Piperidinsynthese, sondern haben Körper vor uns, deren Stabilität durch Seitenketten beeinträchtigt ist, und schließlich kann man nicht umhin, die Ladenburgsche Reaktion als ziemlich brutal anzusehen. Kann man also hier bezüglich der quantitativen Ausbeute Bedenken hegen, so darf man doch, einmal beim Dinitril, resp. Diamin angelangt, die Haupthindernisse als beseitigt, die Aufgabe in der Hauptsache als gelöst betrachten.

Anders bei der Synthese nach Wurtz.

Sie sollte nach unserer ursprünglichen Absicht — zwei primäre, halogenisierte Amine (zum selben Diamin wie oben) verknüpfen:



Es war zum vorneherein fraglich, ob die übliche Kondensationsmethode in einem derartigen Fall überhaupt anwendbar sei. Die Nachforschung in der Literatur führte aber sogar zu dem überraschenden Ergebnis, daß bis jetzt noch nicht einmal ein einziges solches Halogenamin isoliert worden ist. Damit war auch die Frage nach der damit verbundenen Wurtzschen Reaktion verneint. Ein kleiner Schimmer von Hoffnung blieb aber bestehen: Beim aufmerksamen Durchlesen der einschlägigen Artikel konnte einem nicht entgehen, daß eigentlich kaum ernsthafte Anstrengungen zur Darstellung der freien Halogenamine gemacht worden waren. Es kam also auf den Versuch an, und es bot sich somit uns hier eine interessante Aufgabe. Sie sei dem III. Kapitel dieser These vorbehalten.

Inzwischen war es für uns wichtig, eine Übersicht über das Anwendungsgebiet der Wurtzschen Reaktion zu gewinnen. Wir begannen also unter der uns erreichbaren Literatur uns umzusehen (die Handbücher der organischen Chemie geben nur einzelne, herausgegriffene Beispiele; die vollständigste Zusammenstellung, wiewohl längst veraltet, fand sich in K. Elbs „Die organische Synthese", das aber offenbar schon seit Jahren vom Büchermarkt verschwunden ist).

Zwei in ihrem Erfolg deutlich verschiedene Bestrebungen lassen sich da erkennen: Auf der einen Seite die Untersuchungen, die sich bemühen Licht in die Reaktionsvorgänge zu bringen: auf der andern Seite Versuche die praktische Anwendung der Reaktion weiter auszudehnen. — Die ersteren, systematischer geführt, gelangten in neuester Zeit zum erfolgreichen Abschluß; die letzteren, mehr empirisch gehalten, hatten nach den an-

fänglichen, vielversprechenden Entdeckungen von Wurtz und Fittig keine großen Früchte mehr gezeitigt.

Die ersten Versuche, um Einblick in den Mechanismus der Reaktion zu gewinnen, beschäftigten sich hauptsächlich mit dem bekannten dunkelblauen Zwischenprodukt, das stets die Natriumkondensation begleitet[1]. — J. U. Nef[2] schließt bei der Fittigschen Reaktion auf die intermediäre Bildung von Natriumphenyl. Acree[3] stützt diese Ansicht experimentell.

Viel früher schon hatte Wanklyn Zinknatriumäthyl-Doppelverbindungen hergestellt[4]. Die Frage ruhte dann geraume Zeit, bis Schlenk[5] in neuerer Zeit mit seiner schönen Arbeit über Natrium-(und Lithium-)Alkyle hervortrat. — Endlich, nachdem schon vorher Schorigin[6] gewisse Nebenreaktionen gedeutet hatte, stellen Schlubach und Goes[7] in, wie es scheint, definitiver Weise den Gang der Reaktion fest.

Viel lückenhafter sind die Versuche, die mannigfaltigen Halogenverbindungen für diese Reaktion heranzuziehen, trotzdem schon 70 Jahre seit der Wurtzschen Entdeckung verflossen sind. Nachdem Fittig die Reaktion auf aromatische Kohlenwasserstoffe übertragen hatte, untersuchte man das Verhalten mehrwertiger Halogenverbindungen.

Freund[8] erzielte mit Dibromparaffinen die Ringbildung zu Zykloparaffinen, ebenso Perkin jun.[9]:

$$Br(CH_2)_6Br + 2Na \longrightarrow \bigcirc;$$

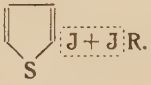
v. Braun[10] mit Heptan. Stehn die Halogenatome nahe beieinander, so überwiegt die Olefinbildung; bei längeren Ketten dagegen ist die Einwirkung wieder anderer Art[11].

---

[1] Kraft und Göttig, B. **21**, 3180.
[2] A. **308**, 291.
[3] Am. soc.
[4] A. **107**, 125; ferner in den Annalen Nr. 108, 111, 140.
[5] B. **50**, 262.
[6] B. **43**, 1931.
[7] B. **55**, 2889.
[8] M. **3**, 625.
[9] B. **27**, 216.
[10] B. **46**, 1787.
[11] M. **33**, 1189.

Jenseits des Gebietes der Kohlenwasserstoffe werden die Fälle, wo diese Methode Anwendung gefunden hat, spärlicher.

Gute Resultate gab noch die Synthese der Homologen des Thiophens[1]:



Hierin zeigt sich wieder die große Analogie des Thiophens mit dem Benzol. Verhältnismäßig oft wurde auf diesem Weg die Herstellung der Carbonsäuren aus Chlorkohlensäureester versucht:

$$R\boxed{Cl + Cl}COOR'.$$

Am ehesten gelang dies im Fall der Benzol-[2] und Thiophencarbonsäuren[3]. Aber schon hier konnte sich die Wurtzsche Reaktion nicht mehr zu einer präperativen Methode entwickeln, die Ausbeuten blieben immer mangelhaft; und dies, obwohl gerade in diesem Fall noch andere Metalle als Kondensationsmittel mit besserem Erfolg verwendet wurden. So hat sich fein verteiltes Silber für Halogen in aliphatischer Bindung

$$\left(\text{z. B. } 2\,BrRCOOH \xrightarrow{Ag} \begin{matrix} R{-}COOH \\ | \\ R{-}COOH \end{matrix}\right)$$

und Kupfer für aromatische Halogenderivate bewährt. Auch Natriumamalgam wurde mit Vorteil herangezogen.

Freund[4] behauptet α-Diketone aus Säurechloriden gewonnen zu haben:

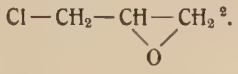
$$C_4H_7CO\boxed{Cl + Cl}COC_4H_7,$$

doch ist diese Tatsache nachher von V. Meyer[5] angefochten worden.

---

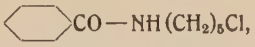
[1] Z. B: B. **17**, 1560 (V. Meyer).
[2] Z. B: Jacobsen, B. **17**, 2374; B. **14**, 2111; B. **22**, 1220.
[3] Nahnsen, B. **17**, 2192; B. **18**, 2304.
[4] A. **118**, 34.
[5] B. **21**, 809.

Mit Halogenalkoholen und Na hat Kelly[1] keinen Umsatz erzielen können, besser gings mit den entsprechenden Oxyden, den Epichlorhydrinen:

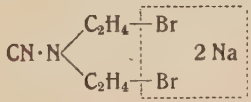


Schon Jackson[3] und Claus[4] konstatierten, daß halogensubstituierte Aniline (Toluidine usw.) die Wurtzsche Reaktion mit Halogenalkylen nicht eingehen.

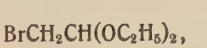
Von neueren Forschern hat sich vor allem v. Braun damit beschäftigt. So hat er gefunden[5], daß zwar das Benzylchlorid und seine Homologen leicht mit Na sich zu Diarylparaffinen kondensieren, daß die Reaktion aber nicht stattfindet, wenn der Benzolkern eine Nitro- oder Benzamidgruppe trägt. Er macht den Versuch sogar an einem Körper



der sich schon sehr weitgehend unserm Fall nähert; auch da ohne Erfolg. Auffallenderweise gelingt dann aber doch die Zyklisation mit einem gebromten Cyanamidderivat[6]:



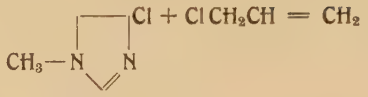
Führen wir nun noch — außer der mit einem gemischten Ätherjodid + Na erzielten Umsetzung[7] — die negativen Resultate Freundlers[8] mit Bromacetal



---

[1] B. **11**, 2221.
[2] B. **11**, 2225.
[3] B. **10**, 960.
[4] B. **15**, 316.
[5] B. **46**, 1522.
[6] B. **46**, 1782.
[7] Goldschmidt, Bl. 1926, 880.
[8] Bull. soc. **1** [4], 72.

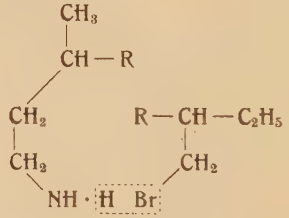
und Sarasins[1] mit β-Cl-Imidazol



an, so sind damit so ziemlich alle derartigen Versuche aus der Literatur aufgezählt.

Diese Aufstellung zeigt, daß die Kondensation mit Natrium und andern Metallen seit den Tagen Wurtz' und Fittigs keine erhebliche Erweiterung mehr erfahren hat, nur wenige der zahlreichen Arten von organischen Halogenverbindungen wurden zu diesem Zweck bis jetzt verwertet. Die Wurtz-Fittigsche Methode hat in den Anfängen der organischen Chemie, beim Aufbau der Kohlenwasserstoffe und Thiophenhomologen ihre Bedeutung gehabt; in der modernen Synthese spielt sie fast keine Rolle mehr. — Um so interessanter konnte die anfängliche Aufgabe, die wir uns vorgenommen hatten, werden, wenn wir dabei dieser stagnierenden Methode wieder einmal neue Möglichkeiten erschließen könnten.

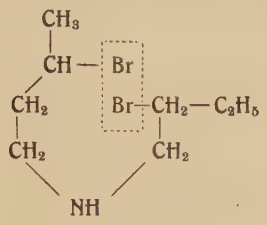
Wie ersichtlich würde unsere vorgesehene Kondensation der beiden Halogenbutylamine zum nämlichen 2-Äthyl-3-methyl-1,5-diaminopentan führen, worauf dann der Ringschluß wie bei der Ladenburgschen Synthese zu erfolgen hätte. Die Gefahren des letzteren haben wir schon gestreift; er kann aber umgangen werden durch vorgängige



Kondensation der beiden Ringhälften nach Art der Gabrielschen Reaktion zu einem sekundären, substituierten Amin und nachfolgender Chlorierung oder Bromierung. Bei dieser Variante, die

[1] Helv. ch. A. VI, 3, 377.

auch sonst Vorteile gegenüber dem ursprünglichen Weg aufweist, vollführt dann die Wurtzsche Reaktion den endgültigen Ringschluß:



Diesen aussichtsreicheren Nebenweg habe ich dann auch am Schluß der Arbeit noch in Angriff genommen. Näheres darüber möge in den Schlußabschnittten des II. und III. Kapitels folgen.

I. Kapitel.

Die Propional-Ladenburg-Synthese.

Reaktionsformulierung siehe Einleitung. — Diese Aldehyd- und Glykoldarstellung findet sich schon in der Literatur und ist auch in unserem Laboratorium schon verschiedentlich durchgeführt worden. Ich beschränke mich deshalb in diesen ersten Abschnitten auf wenige, allgemeine Bemerkungen und eigene Modifikationen in der Herstellung.

A. Propionaldehyd.

$$CH_3CH_2CH_2OH \longrightarrow CH_3CH_2CHO + H_2.$$

Die beste Methode zur Darstellung größerer Mengen Aldehyds[1] ist die katalytische Zerlegung der Alkohole nach Sabatier und Senderens[2] durch erhitztes Kupfer. Der Apparat gleicht demjenigen von Bouveault[3] und gestattet kontinuierlichen Betrieb. Dieses Verfahren hat sich, nebenbei gesagt, auch schon in der Parfüm-Industrie eingebürgert.

Zur Herstellung des Katalysators wird $Cu(OH)_2$ in geeigneter Form aus der komplexen Kupfer-Ammoniak-Sulfat-Lösung nieder-

---

[1] Die benötigten Mengen Propionaldehyd wären wohl schwerlich und nur zu unerschwinglichen Preisen im Handel zu erhalten gewesen; dagegen lieferten uns die „Distilleries des deux Sèvres" größere Quantitäten Propylalkohol zu relativ niedrigem Preise.

[2] C. r. **136**, 738.

[3] Bl. [4] 119.

geschlagen, auf Träger (Kupfer-Drahtnetzspiralen) gebracht und im Wasserstoffstrom reduziert. Über Einzelheiten sei auf die These Martenets und die Arbeit H. de Montmollins verwiesen, der die ersten Versuche in unserem Laboratorium zur Aldehyddarstellung und Aldolisierung gemacht hat. Von ihm haben wir auch die Apparatur übernommen. Die Ausbeute beläuft sich täglich auf etwa 300 g reinen Aldehyd. Die Zerlegung verläuft nicht ganz quantitativ, der Propylalkohol im untern Kolben reichert sich allmählich mit Nebenprodukten an, die bei der Fraktionierung kein einheitliches Destillat mehr ergeben.

Der Katalysator zeigt allmählich Ermüdung, gewöhnlich nach einigen Wochen, manchmal schon nach mehreren Tagen. Die Ursache liegt nicht, wie man vielleicht meinen könnte, in einer oberflächlichen Oxydation des Kupfers durch etwa dazu getretene Luft, denn wir sind ja ständig in einem stark reduzierenden Milieu (Gemisch von Aldehyd und Wasserstoffgas). Als Ursache ist offenbar eine wirkliche Vergiftung durch fremde Substanzen anzusehen. Es gelang mir auch den Katalysator zu regenerieren, indem ich durch das auf 300° geheizte Rohr zunächst einen Luftstrom passieren ließ (mittels Saugpumpe) und hernach das dermaßen oberflächlich oxydierte Cu bei gleicher Temperatur im Wasserstoffstrom wieder reduzierte. So kann die zeitraubende Erneuerung des Katalysators und das unbequeme Auseinandernehmen des Ofens umgangen werden.

B. Aldolisation.

$$2\,CH_3CH_2C\begin{matrix}\diagup H\\ \diagdown\!\!\diagdown O\end{matrix} = CH_3CH_2\underset{OH}{CH}\!-\!\!\begin{matrix}CH_3\\ \diagdown\end{matrix}CH-CHO.$$

Bei den zahlreichen Versuchen zur Aldolisierung des Propionaldehyds, sowie zur nachfolgenden Reduktion zum Glykol, die wir im hiesigen Laboratorium ausführten, lehnten wir uns an die Arbeiten Thalbergs und Munks[1] an (Aldolisierung mit Hilfe

[1] Thalberg, Monatshefte f. Ch. **19**, 154; Munk, M. **26**, 663; Brauchbar, M. **17**.

gesättigter Pottasche-Lösung). Ein anderes Verfahren, unter Anwendung von Magnesiumamalgam, das direkt zum gewünschten Glykol führt, ergibt nur ganz geringe Ausbeuten[1]. — Weitere Angaben siehe These von M. Martenet.

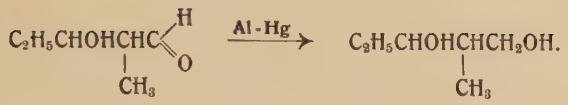
Die Hauptbedingung für richtigen Verlauf der Reaktion ist gute Kühlung nebst kräftigem Rühren. Sie tritt gewöhnlich nach 1—2 Stunden ein und gibt sich durch Erhöhung der Temperatur und Öligwerden der obern Schicht zu erkennen. Überschreitet bei Eintritt der Reaktion die Temperatur 10—20°, so bilden sich größere Mengen des crotonisierten Produktes (Methyl-Äthyl-Acrolein). Auch beim längeren Stehenlassen des fertig gebildeten Aldols mit der Carbonatlösung zusammen, bei Zimmertemperatur, findet leicht diese Zersetzung statt. Ich isolierte und reinigte immer das Aldol vor der Reduktion. Zum Waschen der Aldolschicht zog ich, anstatt reinen Wassers, eine ca. 10%ige Kochsalzlösung vor, die infolge ihres höhern spezifischen Gewichtes sich leichter abtrennt. Die Ausbeute beträgt 50—60%, wie die Literatur sie angibt. Dieselbe K_2CO_3-Lösung kann beliebig lang zur Aldolisierung benutzt werden. M. Martenet hat später gefunden, daß vorteilhafter das Roh-Aldol direkt weiter reduziert wird.

Bei dem letzten Aldolisierungsversuch, den ich — immer mit derselben Karbonatlösung — machte, wollte die Reaktion aus unbekannten Gründen auch nach mehreren Stunden sich nicht auslösen. Ich setzte einige Tropfen konzentrierter Kalilauge hinzu, worauf augenblicklich Reaktion eintrat, unter starker Erwärmung. Aber trotzdem die kritische Temperaturgrenze erheblich überschritten war, bildete sich in diesem Fall nur sehr wenig crotonisiertes Produkt, und die Destillation ergab eine Ausbeute von 85% (unter Anrechnung kleiner Mengen Aldehydes, die durch Kühlen des Rezipienten zurückgewonnen werden konnten). Ich habe die Sache nicht weiter verfolgt, es wäre aber interessant, den Versuch bei späteren Aldolisationen zu wiederholen und nachzuprüfen.

---

[1] Meunier, C. r. **134**, 472; Kling und Ruß, Bl. [4] I, 698.

C. Reduktion.

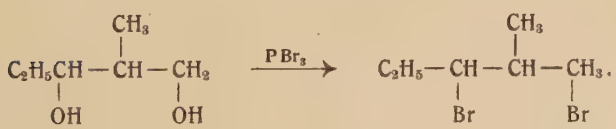


Literatur siehe unter „Aldolisation".

Das Aldol muß, da es sich bald zu polymerisieren beginnt, alsbald weiter verarbeitet werden. Die Reduktion geschieht in wäßrig-alkoholischer Lösung mit Aluminiumamalgam. Auch hier soll stets gerührt werden, damit das Al in der Flüssigkeit suspendiert bleibt.

Die ersten Versuche mit einer Emulsion von Aldol in Wasser gaben nur schlechte Ausbeuten (20—30%). Für alle folgenden Reduktionen wurde das Aldol in seinem 6—8fachen Volumen Wasser—Alkohol (1:1) gelöst. Hierauf allmählich ein dreifacher Überschuß an Al, das kurz vor dem Eintragen mittelst $HgCl_2$-Lösung amalgamiert worden war, portionenweise zugegeben. Anfangs muß etwas gekühlt werden, da sonst die Masse leicht überschäumt. Nach 2 Tagen ist das meiste Al verbraucht. (Manchmal scheidet sich oben eine ölige Schicht ab, größtenteils aus unreduziertem Aldol bestehend, die durch weitern Zusatz von Alkohol wieder in Lösung gebracht wird.) Man nutscht ab, preßt die voluminöse $Al(OH)_3$-Masse aus, verjagt das Alkohol-Wasser-Gemisch und destilliert im Vakuum. Ausbeute 40—50%. Das reine Glykol ist stabil; eine mehrere Monate aufbewahrte Probe destillierte unverändert über.

D. Bromierung.



Die bisher aus der Literatur zitierten Arbeiten über Aldolisierung, Reduktion usw. waren in unserem Falle beim obigen Glykol (2-Methyl-1,3-dioxy-pentan) als Endprodukt stehen ge-

blieben. Die Weiterführung der Synthese, wie wir sie beabsichtigten, bot zunächst keine Schwierigkeiten. Bromierungen und Chlorierungen waren in analogen Fällen schon oft durchgeführt worden. Ich verweise namentlich auf die Arbeiten Perkins[1].

Die ersten Versuche zur Halogenierung, mittelst konzentrierter Bromwasserstoffsäure im Einschlußrohr, sowie mit PBr_3 in Lösungsmitteln ergaben keine einheitlichen Produkte und meist nur partiell bromierte. Die ungefähre Bestimmung des spezifischen Gewichtes bietet hier ein bequemes Kriterium, um sich über den Grad der Bromierung rasch Rechenschaft geben zu können. — Die Dichte des Dibromids kann zum vorneherein auf 1,6 angenommen werden, die des Glykols ist < 1.

Die direkte Bromierung des Glykols mit PBr_3 ohne Lösungsmittel ergab die besten Resultate und lieferte sogleich ein einheitliches, fast reines Dibromid, ohne Nebenprodukte.

Beispiel: Zu 36 g Glykol wurden nach und nach unter gutem Durchschütteln 72 g Phosphortribromid ($= {}^1/_3$ Überschuß) zugesetzt. Es findet heftige Reaktion statt, die durch fortwährendes Kühlen mit Eiswasser gemäßigt wird. Es resultiert eine zähflüssige, klargelbe Masse, die nach einigem Erwärmen auf dem Wasserbad sich in zwei Schichten trennt: die eine hauptsächlich aus dem Dibromid bestehend, die andere aus phosphoriger Säure. Die organische Schicht wird nacheinander mit Pottaschelösung, dann mit Wasser gewaschen und über $CaCl_2$ getrocknet. Das ganze Produkt destilliert fast ohne Vor- und Nachläufe bei 13 mm und 82—86° über. Die Ausbeute beträgt 42 g = 62 %.

Das 2-Methyl-1,3-dibrom-pentan

$$CH_3-CH_2-CHBr-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2Br$$

ist eine farblose Flüssigkeit vom spezifischem Gewicht 1,584 bei 18°. Der Siedepunkt bei Atmosphärendruck beträgt korrigiert 206—208°.

---

[1] Fargher und W. H. Perkin jun., J. of Chem. Soc. 1914, I, 1356 usw.

Brombestimmung nach Carius.

Berechnet für $C_6H_{12}Br_2$ = 65,55 % Br.
Berechnet für $C_6H_{12}BrOH$ = 44,14 % Br.

0,1688 g Dibromid gaben 0,2572 g AgBr = 64,85 % Br.
0,1802 g Dibromid gaben 0,2734 g AgBr = 64,58 % Br.

Dem Produkt ist offenbar immer noch ein wenig Bromhydrin $C_6H_{12}OHBr$ beigemengt, denn auch bei wiederholter Fraktionierung erstreckt sich der Siedepunkt immer über mehrere Grade. Nochmalige Bromierung oder anfänglich größerer Überschuß an PBr_3 beeinflußte das Resultat nicht.

Chlorierung.

Im Gegensatz zur Bromierung liefert die Chlorierung des Glykols, auf welche Art und Weise sie auch ausgeführt werde, immer mehrere, unkonstant destillierende Produkte. Besonders die Operationen mit PCl_3 oder $POCl_3$ verliefen ungünstig (Bildung von phosphorigen Estern); die Chlorierung mit PCl_5 oder konzentrierter Chlorwasserstoffsäure unter Druck ging besser, ergab aber jedenfalls keinen wohldefinierbaren Körper. Nach oftmaliger, wiederholter Fraktionierung der von den verschiedenen Operationen herstammenden Produkte konnten schließlich die vier folgenden Fraktionen abgesondert werden:

	Siedepunkt 15 mm:	Siedepunkt bei gewöhnlichem Druck:	Chlorgehalt:
1.	—	120—122°	29,5 %
2.	55—65°	170—180°	38,3 % (Hauptfraktion)
3.	70—80°	180—200°	—
4.	90—95°	205—215°	24,9 %

Chlorgehalt berechnet für $C_6H_{12}OHCl$ = 26,07 %
Chlorgehalt berechnet für $C_6H_{12}Cl_2$ = 45,80 %.

Die 1. Fraktion ist die einzige mit konstantem Siedepunkt. Ihr Chlorgehalt und ihre niedrige Siedetemperatur deuten auf Chlorhexylen $C_6H_{11}Cl$ (theoretisch 29,95 % Cl), dessen Bildung unter Einfluß der wasserabspaltenden Reagenzien ja leicht erklärlich ist.

Die 2. Fraktion enthält sicherlich vorwiegend das gesuchte Dichlor-hexan, ist aber allzu unrein um verwertbar zu sein.

Die 4. Fraktion ist zufolge ihres Chlorgehaltes und Siedepunktes mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit als das monochlorierte Produkt, das Chlorhexanol $C_6H_{12}OHCl$ anzusprechen.

Versuche zur Überführung in Nitril habe ich mit diesen chlorierten Verbindungen nicht gemacht.

E. Cyanierung.

Ich gebe hier nur eine sehr gedrängte Zusammenfassung der zahlreichen Versuche, die ich zur Darstellung des Dinitrils unternahm.

Obwohl die Reaktion höchst einfach zu sein scheint und auch in vielen ähnlichen Fällen schon realisiert wurde[1], ist es mir hier nicht gelungen, für den gewünschten Körper eine befriedigende Darstellungsmethode zu finden. Die Ausbeute war immer ganz minim und von beträchtlichen Mengen unkonstant destillierender Nebenprodukte begleitet.

Reaktion zwischen Kaliumcyanid und obigem Dibromid.

Erhitzt man das Gemisch der beiden Körper (direkt, ohne Lösungsmittel) so findet keine Reaktion statt; ebensowenig in absolut-alkoholischer Lösung. Wird statt dessen wäßriger Alkohol verwendet (ungefähr das vierfache Volumen des angewandten Dibromids), so tritt beim Erhitzen auf dem Wasserbad allmählich Umsetzung ein, das Ganze wird dunkel bis schwarz. Die Destillation im Vakuum ergibt eine bei 12 mm und 105—108° über-

[1] Vgl. Henry, C. r. **100**, 742.

gehende Flüssigkeit von starkem Nitrilgeruch, die indessen noch Halogen enthält. Außerdem wird ein Teil Dibromid zurückgewonnen. — Im geschlossenen Rohr bei einer Temperatur von 130—150° geht die Reaktion weiter: Man erhält, neben andern Produkten, eine kleine Fraktion, die unter 12 mm bei 125—130° siedet, bromfrei ist und Nitrilgeruch aufweist. Ein Teil des Nitrils war jedoch verseift worden unter Bildung von Ammoniak.

Die mangelhafte Umsetzung rührt wohl hauptsächlich von der begrenzten Löslichkeit der beiden Reagenzien im Alkohol her. Alkohol löst fast kein KCN; wäßriger Alkohol andrerseits ist nur teilweise mischbar mit dem Dibromid. Ich versuchte die Reaktion auch in methylalkoholischer Lösung, denn CH_3OH ist das verhältnismäßig beste organische Lösungsmittel für KCN. Die Ausbeuten an Fraktion 105—108° waren etwas besser, die Resultate im großen und ganzen jedoch nicht verschieden. Verschiedene Anzeichen — spezifisches Gewicht, Bromgehalt, Geruch, Siedepunkt — deuteten darauf hin, daß diese letztere Fraktion wahrscheinlich aus einer Verbindung bestehe, in welcher nur ein Atom Brom durch CN ersetzt worden ist. Die Fraktion 125° bis 130° wäre dann als Dinitril anzusprechen.

In allen Fällen hatte sich am Schluß der Reaktion eine schwarze, flüssige Masse gebildet, von starkem Nitril-Geruch, deren Aufarbeitung viel Mühe machte. Die vom KCN und KBr abfiltrierte Flüssigkeit scheidet beim Konzentrieren immer von neuem Salzniederschläge ab, wodurch die Destillation verhindert wird. Nur nach wiederholtem Filtrieren und Extrahieren wird ein destillierbares Produkt erhalten, das neben unverändertem Dibromid und andern undefinierbaren Nebenprodukten geringe Mengen der beiden oben genannten Fraktionen ergibt.

Reaktion des Dibromids mit Kupfer- und Quecksilbercyanid.

Das CuCN hatte bei einer ähnlichen Gelegenheit[1] das KCN vorteilhaft ersetzen können. Das $Hg(CN)_2$ schien dank seiner größeren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ebenfalls geeigneter

[1] Siehe Darstellung des Allylcyanids, Seite 51, dieser These.

als KCN zu sein. Diese beiden Veruche, die ich aus den eben erwähnten Gründen unternahm, führten nicht zum Ziel. Es bildete sich keine Spur des gewünschten Dicyanids. Die Reaktion mit CuCN lieferte in kleiner Quantität ein Produkt von angenehmem Nitrilgeruch und konstantem Siedepunkt 58° bei 11 mm; 117° bei gewöhnlichem Druck, halogenfrei, spezifisches Gewicht < 1. Die geringe Menge reichte aber nicht für eine ausführlichere Untersuchung hin.

Weitere Versuche zur Darstellung des Dinitrils.

Zum Schluß stellte ich noch einige Versuche an, das Nitril, anstatt über das Dibromid, vermittelst des Glykolsulfates oder des Jodides zu erhalten. Letzteres wurde mit schlechter Ausbeute, durch Einwirkung von Phosphor und Jod auf das Glykol hergestellt, konnte jedoch nicht rein gewonnen werden, da der allzu hohe Siedepunkt eine Destillation verbot, doch scheint dasselbe mit KCN gut zu reagieren. Da auch der andere Weg, über das Sulfat, sich als nicht ausführbar erwies, wurden beide Versuche aufgegeben.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß keine befriedigende Synthese des Dicyan-Methylpentans erzielt wurde. Vielleicht liegt die Ursache in der ungleichen Bindungsart der beiden Bromatome, von denen eines an ein primäres, das andere an ein sekundäres C-Atom gebunden ist. Die Ausbeuten betrugen nur einige Prozent der Theorie. Einzig diejenige an Monobromnitril (Fraktion 106—108°), in methyl-alkoholischer Lösung mit KCN, war einigermaßen von Belang[1].

Die beiden neuen Körper zeigen Siedepunkte, die ganz bedeutend niedriger liegen, als zu erwarten war. Nichtsdestoweniger sehe ich sie als Monobromcyan- und Dicyanhexan an, aus folgenden Gründen:

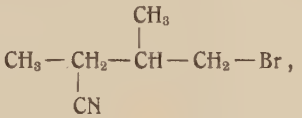
---

[1] M. Martenet, der die Versuche weiterführt, scheint unterdessen unter veränderten Bedingungen das Dinitril in ordentlicher Ausbeute erhalten zu haben. Seine Angaben über Siedepunkt usw. weichen aber ganz bedeutend von den meinigen ab, so daß eine Nachprüfung der Resultate notwendig ist.

a) Brom-Cyan-Hexan. Die Siedetemperatur ist unzweifelhaft konstant, der Körper geht bei 12 mm und 106—108° über. Er hat das vorgesehene spezifische Gewicht von ca. 1,3 und besitzt sehr starken Nitrilgeruch. Die Brombestimmung nach Carius gibt ebenfalls richtige Werte:

Br berechnet für $C_6H_{12}BrCN$ = 42,11 % Br.
0,1410 g Substanz gaben 0,1399 g AgBr = 42,23 % „
0,1801 g Substanz gaben 0,1776 g AgBr = 41,97 % „

Die Stickstoffbestimmung ergibt ca. 1 % N_2 zu wenig, aber doch einen ungefähr entsprechenden Wert. — Der Körper kann außerdem mit KCN zu weiterer Umsetzung gebracht werden. Welches der beiden möglichen Isomeren vorliegt, ist ungewiß, vermutlich eher das



da das am sekundären C-Atom befindliche Br wohl reaktionsfähiger ist.

b) Dicyanhexan. Der Siedepunkt im Vakuum beträgt 125° bis 130°. Er ist, wie schon erwähnt, niedriger als erwartet; jedoch verglichen mit dem oben gefundenen für Monobromnitril scheint er vollkommen ordnungsgemäß (jeweils 20° Erhöhung beim Eintritt von 1 CN). — Diese Fraktion enthält kein Brom mehr und besitzt Nitrilgeruch. Da die kleine Menge erhaltenen Produktes eine Reinigung durch Destillation nicht zuließ, verzichtete ich auf eine Verbrennung. Um gleichwohl in meiner Annahme sicherer zu gehen versuchte ich die

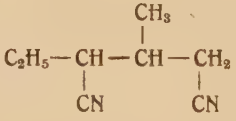
Reduktion.

Dies um so mehr als damit gleichzeitig ein Vorversuch auf dem Weg unserer Synthese erzielt ward:

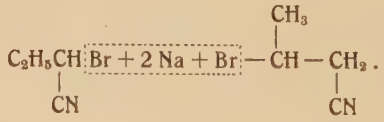
Es wurde nach der gewöhnlich für Nitrile angewandten Methode mit Natrium in Alkohol reduziert, das gebildete Amin mit Wasserdampf übergetrieben, das Destillat mit HCl neutralisiert und konzentriert. Das Amin scheidet sich auf Zusatz von Alkali als Öl ab. Die erhaltene Quantität war zu klein um destilliert zu werden; der Vergleich mit dem angewandten Volumen Nitril zeigte jedoch, daß die Reduktion mit guter Ausbeute verlaufen sein mußte. — Die ätherische Lösung des Amins reagiert stark mit Phenylsenföl, das Produkt konnte aber nicht kristallisiert erhalten werden. Auch das Pikrat konnte trotz verschiedenen Kristallisierversuchen nicht frei von Schmieren erhalten werden: Schmelzpunkt unscharf gegen 110°.

Anhang zu diesem Kapitel.

Da unser Dinitril



nur schwierig und in ganz ungenügender Ausbeute vom entsprechenden Dibromid ausgehend erhalten worden war, probierte ich seine Darstellung auf einem andern Weg, nämlich durch Kondensation der beiden entsprechenden Brombutyronitrile mittelst Natrium:



Diese Methode bedeutet gleichsam den Übergang zu unserer zweiten Synthese des β-γ-substituierten Piperidins (siehe II. und III. Kapitel) und bot gleichzeitig die Gelegenheit die Wurtzsche Reaktion bei einer weitern Klasse von Verbindungen, den Halogennitrilen, zu studieren.

Die beiden nötigen Nitrile: Das α-Brombutyronitril und das isomere β-Brombutyronitril waren noch unbekannt[1], sind aber leicht darzustellen:

$$CH_3CH_2CHOHCN + PBr_3 \longrightarrow CH_3CH_2CHBrCN$$
$$CH_2 = CHCH_2CN + HBr \longrightarrow CH_3CHBrCH_2CN.$$

α-Brombutyronitril.

Fügt man zum Propioncyanhydrin nach und nach PBr_3, so findet vorerst gar keine Reaktion statt, sogar beim Erwärmen kann sie nicht ausgelöst werden. Hat aber dann der PBr_3-Zusatz eine gewisse Grenze erreicht, so bricht die Reaktion plötzlich stürmisch los unter starker Erhitzung und Zersetzung. Die Anwendung von Verdünnungsmitteln (Äther, Benzol) mäßigt zwar die Reaktion, ergibt aber geringe Ausbeuten (ca. 10 %). — Ich war also gezwungen die Operation direkt, ohne Lösungsmittel, aber sozusagen in viele kleine Sonderaktionen aufgeteilt, auszuführen, da es augenscheinlich auf die „Molekularkonzentration" des vorhandenen PBr_3 ankommt. Ich beginne also mit ca. 1 g Cyanhydrin, füge die ungefähr äquivalente Menge Phosphortribromid hinzu und bewirke die Reaktion durch Schütteln oder schwaches Erwärmen. Nach Eintritt derselben und Wiederabkühlung wird dieselbe Manipulation wiederholt durch weitern Zusatz kleiner äquivalenter Portionen, bis die ganze vorgesehene Menge umgesetzt ist. Natürlich dürfen die Dosen gegen das Ende hin größer sein. — Schließlich wird das dickliche Gemisch einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt und dann rasch mit viel Wasser zersetzt, um einer allzustarken Wärmeentwicklung und einem längeren Kontakt des Nitrils mit der wäßrigen Säure vorzubeugen. Das Bromcyanid bildet eine kleine, schwere Schicht, die im Scheidetrichter vom Wasser getrennt und hierauf über $CaCl_2$ getrocknet wird. Das so erhaltene Produkt geht vollständig bei 160° (korr.) bei gewöhnlichem Druck über; es ist ein farbloses Öl von angenehmem Nitrilgeruch.

10 g Cyanhydrin geben 5 g α-Brombutyronitil (Ausbeute = 30 %).

[1] Siehe Anmerkung bei β-Brombutyronitril, Seite 31.

Brombestimmung:

0,1614 g Substanz gaben 0,2059 g AgBr = 54,28 % Br.
Berechnet für C_3H_6CNBr = 54,04 % Br.

Das für obige Versuche nötige

Propioncyanhydrin

wurde zuerst aus Propionaldehyd und reiner Cyanwaserstoffsäure bereitet, wie es die Literatur angibt[1]. — Ich schlug indessen bald den direkten Weg ein, wobei die HCN erst während der Reaktion, in Gegenwart des Aldehyds, aus ihrem Salz in Freiheit gesetzt wird. Dadurch wird das lästige Handhaben der freien Blausäure vermieden. Diese Methode ist, im Prinzip wenigstens, schon in der Literatur zu finden (Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organischen Chemie), aber nirgends näher beschrieben. Ich verfuhr wie folgt:

$^1/_2$ Mol (30 g) Propionaldehyd wird in einem zweihalsigen Kolben mit dem doppelten Volumen trockenen Äthers vermischt Die eine der Öffnungen wird mit Rückflußkühler versehen, die andere, die zur Einführung des Kaliumcyanids dient, mit einem Kork verschlossen. Das Ganze wird auf 0° gekühlt. Die berechnete Menge KCN (35 g), sowie die äquivalente Menge konzentrierter HCl (50 ccm vom Volumgewicht 1,19), werden, zum voraus in je fünf gleiche Portionen zerteilt, bereit gehalten. Wollte man nämlich eine größere oder gar die ganze Menge Kaliumcyanid zur Aldehydlösung geben, so würde spontan eine heftige Reaktion eintreten (Aldolisation); würde man andrerseits zuerst die konzentrierte Salzsäure zugeben, so würde der Aldehyd ebenfalls zerstört.

Man trägt infolgedessen nur einen abgewogenen Teil (7 g in unserm Fall) gut pulverisiertes KCN in die kalte Lösung ein, verschließt den Kolbenhals und fügt sofort durch den Kühler die äquivalente Quantität (10 ccm) Säure hinzu ohne dem Gemisch Zeit zu lassen im Sinn der Aldolisierung zn reagieren. Man schüttelt unter Kühlung und wiederholt nach Reaktionsverlauf

---

[1] L. Henry (Bull. belg.), C. 1898, I, | ; Ultée (R. Pays-Bas), C. 1909; Bucherer, B. **39**, 1224.

dieselbe Operation mit der nächsten Portion usw., immer unter guter vorheriger Abkühlung. Ist alles eingetragen, so läßt man ruhig 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, dekantiert dann die ätherische Lösung vom KCl und destilliert, nach Verjagen des Äthers, im Vakuum.

Ich erhielt auf diese Weise immer sofort das reine Cyanhydrin, unter 12 mm Druck bei 90—93° übergehend. Ausbeute 65 %[1].

Hie und da bildet sich als Nebenprodukt ein wenig Methyläthylacrolein

$$C_2H_5 \cdot CH = \overset{CH_3}{\overset{|}{C}} - CHO,$$

von einer teilweisen Aldolisation und Krotonisierung herstammend. Da es unter vermindertem Druck sehr flüchtig ist, läßt es sich leicht bei der Destillation absondern.

β-Brombutyronitril[2].

$$CH_2 = CH \cdot CH_2 \cdot CN + HBr = CH_3 \cdot CHBr \cdot CH_2 \cdot CN.$$

Das β-Chlorbutyronitril hat Henry[3] durch Einwirkung von PCl_5 auf $CH_3CHOHCH_2CN$ dargestellt. Es war aber leicht vorauszusehen, daß diese Halogenbutyronitrile weit bequemer durch Anlagerung von Halogenwasserstoff an die Doppelbindung des Allylcyanids zu erhalten sein werden; denn man konnte annehmen, daß das Halogen sich in β-Stellung festsetzen würde. Lespieau[4] hatte sich übrigens schon mit der Frage beschäftigt: Er lagerte HBr an Cyanallyl an, ohne indessen das Bromcyanid zu isolieren, das er sofort weiter verseifte. Für die so erhaltene Brombuttersäure bewies er dann die β-Stellung des Broms[5].

---

[1] Es läßt sich voraussehen, daß diese Methode sich allgemein mit Vorteil für Cyanhydrindarstellung verwenden läßt.

[2] Zur Zeit dieser Darstellung kannte ich die Arbeit von Bruylants noch nicht, der dieselbe Reaktion schon vor mir ausgeführt hat. Übrigens wäre mir sein Bericht im Bull. belg. de l'acad. r. nicht zugänglich gewesen.

[3] L. Henry, Bull. belg. [3] **35**, 360.

[4] Bl. [3] XXXIII, 55.

[5] Übrigens ergibt das isomere Propylencyanid $CH_3CH = CHCN$ dieselben Additionsprodukte.

Um volle Sicherheit zu haben, behandelte ich das Allylcyanid mit Chlorwasserstoffgas und erhielt in der Tat das Henrysche β-Cl-Butyronitril vom Siedepunkt 175°.

Die Reaktion mit HBr verläuft natürlich analog. Von Brom und Feuchtigkeit (Verseifung!) befreites Bromwasserstoffgas wird in Allylcyanid eingeleitet. Die Absorption ist sehr kräftig; sie kann unterbrochen werden sobald in der Flüssigkeit Kristalle aufzutreten beginnen. Diese Kristalle bestehen aus einem unstabilen Bromhydrat des Nitrils, herrührend von der Absorption überschüssigen Bromwasserstoffes. — Beim Erwärmen des so erhaltenen Produktes schmilzt der kristallisierte Anteil unter HBr-Abgabe. Die verbleibende, schön dunkelrot gefärbte Flüssigkeit destilliert als farbloses Öl konstant bei 76° und 14 mm.

Dichte 1,469. Angenehmer Geruch. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

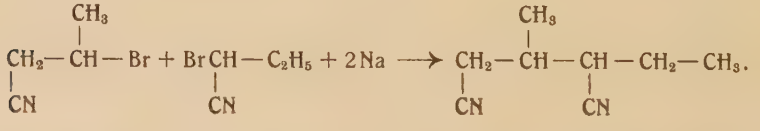
0,1919 g Substanz gaben 0,2195 g AgBr = 54,35 % Br.
Berechnet für C_3H_6BrCN = 54,04 % Br.

Halogennitrile und Wurtzsche Reaktion.

Wie ich in der Einleitung hervorgehoben habe, ist die Wurtzsche Kondensation fast ausschließlich nur zu Kohlenwasserstoffsynthesen benutzt worden. Die Vermutung, daß das Natrium (Kalium usw.) auf Verbindungen, die außer Halogen noch andere Elemente enthalten, nicht im gewünschten Sinn einwirkt, mußte ich denn auch bei diesen Versuchen bestätigen. Die Darstellung unseres Dinitrils auf diesem Wege mußte in der Folge aufgegeben werden.

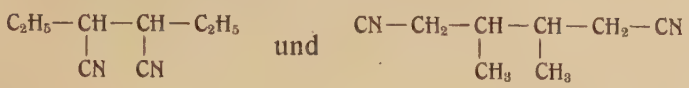
Hier seien kurz die beobachteten Resultate wiedergegeben:

Die erhoffte Synthese war also:



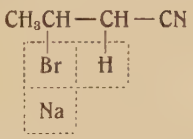
Es war von vornherein anzunehmen, daß, wenn die Wurtzsche Kondensation wirklich stattfinden würde, sich nebenbei 2 Mole-

küle α- oder β-Bromnitril unter sich verbinden würden, d. h. es waren gleichzeitig die beiden isomeren Dinitrile



zu erwarten (alle diese Dinitrile sind noch unbekannt). Ich hoffte jedoch, daß diese beiden letzteren, dank ihrer symmetrischen Konstitution einen höheren Siedepunkt aufweisen würden, der eine Trennung vom gesuchten asymmetrischen Dinitril gestattete. Immerhin schien es ratsamer jene beiden Dicyanide womöglich vorher für sich darzustellen, und ich unterwarf zu dem Zweck sowohl α-, als β-Bromnitril vorerst getrennt der Einwirkung des Natriums.

In beiden Fällen nun verlief die — übrigens ziemlich lebhafte — Reaktion unter Wasserstoffentwicklung, trotz der rigurösen Fernhaltung aller Feuchtigkeit. Es blieben als Hauptreaktionsprodukte NaBr und Crotonnitril; außerdem geringe Mengen von NaCN und etwas Schmiere. Das Natrium hatte also Bromwasserstoffabspaltend gewirkt und den Ausgangskörper in ein ungesättigtes Nitril zurückverwandelt:



Das Resultat bleibt dasselbe, ob die Einwirkung direkt, oder in ätherischer oder benzolischer Lösung sich vollziehe, ob das entsprechende Chlor-Nitril verwendet oder ob endlich das Na durch Kalium ersetzt werde. Andere Kondensationsmittel, wie Magnesium, Na- oder Aluminium-Amalgam wirkten gar nicht ein.

Ich beabsichtigte versuchsweise auch die entsprechenden Jodbutyronitrile für die Reaktion heranzuziehen, stellte auch ein paar Gramm Jodbutyronitril durch Einleiten von HJ in Allylcyanid her. Angesichts der etwas unbefriedigenden Ausbeute bei der Herstellung des α-Bromnitrils (30 %) verzichtete ich dann allerdings auf die Darstellung des entsprechenden α-Jodderivats

und somit auf eine Synthese von dieser Seite her. So interessant es gewesen wäre hier eventuell einen Fall der Wurtzschen Reaktion zu konstatieren, die Gestehungskosten der Jodverbindungen machten eine praktische Anwendung illusorisch.

Das β-Jodbutyronitril $CH_3—CHJCH_2—CN$ ist in reinem Zustand ein schweres, farbloses Öl vom Sdp. 90^0 bei 13 mm.

Jodbestimmung.

0,1710 g des im Vakuum destillierten, jedoch durch Jod noch etwas gelblich gefärbten Produktes ergeben 0,2074 g AgJ = 65,56 % J

0,2158 g des durch Thiosulfat entfärbten Produktes geben 0,2564 g AgJ . . . . . = 64,21 % J

Berechnet für C_4H_6NJ . . . . . = 65,11 % J.

Die hier angebahnte Darstellung des β-γ-substituierten Piperidinderivats, die sog. „Propional-Ladenburg"-Synthese nebst ihren im Anhang wiedergegebenen Varianten hat somit wenig positive Resultate gezeitigt. Doch ist das letzte Wort darüber noch nicht gesprochen; mehrere meiner Mitarbeiter im hiesigen Laboratorium haben sich weiterhin mit dem Problem beschäftigt. Interessante Ergebnisse bei katalytischen Reduktionen mit Dinitrilen sind seither dazugetreten, so daß der praktischen Durchführung der Synthesen eigentlich nur noch der schwierige Übergang vom Dibromid zum Dinitril im Wege steht.

Meine parallel zu den obigen Untersuchungen geführten Arbeiten über Halogenamine versprachen unterdessen hinreichend interessante Resultate, um mich weiterhin vollends auf diese andere Beschäftigung zu lenken. Sie bildet den Inhalt der folgenden Kapitel.

II. Kapitel.

Darstellung der β- und γ-Halogen-Butylamine.

Theoretischer Teil.

Sowohl für β-, als für γ-substituierte Butylamine existieren in der Literatur eine ganze Anzahl Darstellungsmethoden. Sie führen zwar, genauer gesagt, fast alle zu den entsprechenden Aminobutanolen (1,2 und 1,3) resp. deren Alkyläthern. Der letzte Schritt, die Halogenierung, die nur in einzelnen Fällen ausgeführt worden war, bringt aber nichts wesentlich Neues mehr. Dies, wohl verstanden, unter der Voraussetzung, daß man sich mit der Darstellung der halogenwasserstoffsauren Salze der erwähnten Amine begnügt, wie es bisher geschah. Die Isolierung und Reindarstellung der freien halogenierten Amine, wie sie für unsere Zwecke nötig war, bringt dann allerdings ganz neue Schwierigkeiten. Sie soll darum zum Gegenstand eines besonderen Abschnittes (siehe das III. Kapitel dieser These) gemacht werden.

Im folgenden mögen kurz die eingangs erwähnten Darstellungsmethoden aus der Literatur besprochen werden.

1. Darstellungsmethoden für β-substituierte Butylamine.

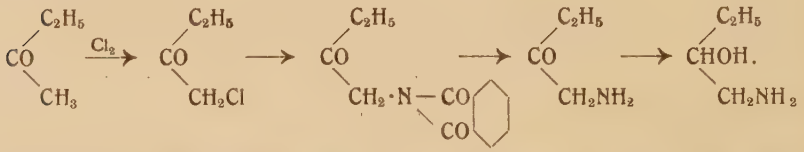
Henry und Tordoir[1] kondensieren Propionaldehyd mit Nitromethan zu Nitrobutanol, das dann vermittelst Aluminiumamalgam zum Aminobutanol-1,2 reduziert wird:

$$CH_3CH_2CHO + CH_3NO_2 \longrightarrow CH_3CH_2CHOHCH_2NO_2 \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}H-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}}H_2.$$

[1] Henry, Bl. [3] **15**, 1223; Tordoir Bull. ac. r. Belg. 1901, 695—702.

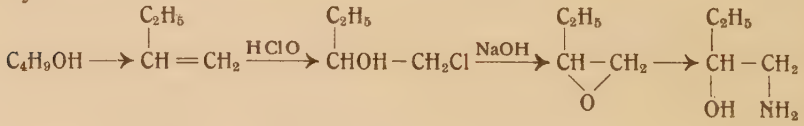
Propionaldehyd kann leicht in größeren Mengen hergestellt werden (vgl. Seite 18, Kapitel I); die Kondensation mit CH_3NO_2[1] und die Reduktion scheinen relativ ordentliche Ausbeuten zu ergeben, so daß diese Methode zu wiederholten Malen zu unseren Synthesen herangezogen wurde (siehe die Thesen von Matile und Achermann).

Kolshorn[2] dagegen begeht einen äußerst langwierigen und undankbaren Weg:



Er chloriert Methyläthylketon, wobei schon in ganz geringer Ausbeute (4 %) $C_2H_5COCH_2Cl$ neben bedeutenderen Mengen des isomeren $CH_3CH\,Cl\,COCH_3$ entsteht. Die Überführung des Chlorketons in Aminoketon nach der Gabrielschen Methode mittelst Phtalimidkalium kompliziert die Sache weiter; die folgende Reduktion zu Aminoalkohol verläuft wiederum mit sehr schlechter Ausbeute. — Diese Methode wurde somit von Anfang an als gänzlich unrentabel außer Betracht gelassen.

Viel mehr Aussicht bot der Weg über das Chlor- oder Bromhydrin:



Ausgangsmaterial ist der normale Butylalkohol. Durch Deshydratisierung nach Senderens[3] wird Butylen-1,2 erhalten[4]. — Chlor- und Bromhydrin, seine Entstehung durch Anlagerung unterchloriger bzw. unterbromiger Säure an Butylen und seine Reaktionen bilden den Gegenstand zahlreicher Arbeiten im

[1] Darstellung des Nitromethans nach Steinkopf, B. **41**, 4457.

[2] B. **37**, 2481.

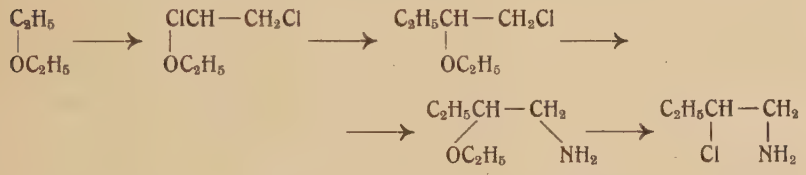
[3] Bl. [4], I, 692.

[4] Über Wanderung der Doppelbindung im Butylen siehe die Untersuchung von A. Gillet, Bull. soc. belg. 29, 192 und C. 1920, III, 708.

hiesigen Laboratorium. Ich verweise über Einzeiheiten auf die These Matiles. Die Transformation des Chlorhydrins in Butylenoxyd und die Anlagerung des NH_3 verläuft rasch und leicht[1].

Die Darstellung des Chlorhydrins war allerdings zur Zeit des Beginns meiner Arbeit noch sehr problematisch, weshalb wir damals von dieser Methode noch Abstand nahmen. Heute dürfte ihr von den hier angeführten Verfahren der Vorzug gegeben werden.

Bookmann[2] geht vom Dichloräther aus und führt ihn durch Einwirkung von Zinkäthyl in Äthylchloräther über[3]. Der Ersatz des Chlors durch die Aminogruppe geschieht mittels alkoholischen Ammoniaks, nachdem sich gezeigt hat, daß hier die Gabrielsche Methode mit Phtalimidkalium versagt. Es resultiert Aminoäthyl-Äther, d. h. der Äthyläther des nach den oben beschriebenen Methoden dargestellten Aminobutanols. Die Überführung in β-Chlor-Butylamin ist dann natürlich in beiden Fällen dieselbe, ob Oxy- oder Äthoxygruppe vorliege:



Die etwas langwierige Darstellung des Dichloräthers[3] erübrigt sich, da derselbe nun leicht im Handel erhältlich ist. Im ferneren haben Houben und Führer[4] mit Erfolg die Grignardsche Reaktion eingeführt, wodurch das unbequeme Arbeiten mit Zinkäthyl umgangen ist. Bemerkt sei noch, daß die Organometallverbindung in glatter Weise das dem Sauerstoff benachbarte Chloratom und nur dieses angreift.

Ich habe daher aus den eben angeführten Gründen in meinen Synthesen stets dieses abgeänderte Verfahren nach Bookmann verwendet, um so mehr als, wie später gezeigt

---

[1] Die Substitution des Halogens durch NH_2 nach den üblichen Methoden (mit alkoholischem NH_3 oder Phtalimidkalium) wäre jedenfalls weniger geeignet.

[2] B. **28**, 3111.

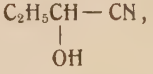
[3] Lieben, A. **146**, 180 usw.

[4] B. **40**, 4494.

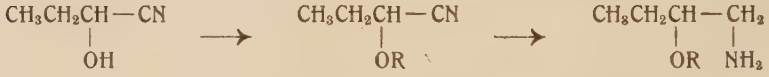
werden soll, das als Nebenprodukt entstehende sekundäre Amin ebenfalls unsern Zwecken dienlich gemacht werden konnte und ich überdies die Ausbeuten bedeutend verbessern konnte. Doch ist, wie schon erwähnt, Aussicht vorhanden, daß die Chlorhydrinmethode mit der Zeit sich als vorteilhafter herausstellen kann.

Außer diesen vier angeführten Verfahren sind noch weitere im Bereich der Möglichkeit:

Die eine, ausgehend vom Propioncyanhydrin

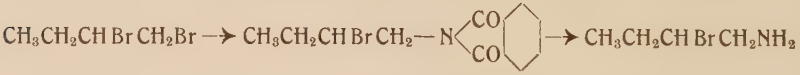


für welches nun eine leichte Darstellungsmethode vorliegt (siehe Seite 30). Cyanhydrine lassen sich freilich nicht direkt reduzieren, sie werden gleich weiter, unter Ammoniakabspaltung, zerstört[1]. Doch sind möglicherweise ihre Alkyläther besser zur Reduktion geeignet[2]:



Es sei aber vorausgeschickt, daß ihre Herstellung durch direkte Verätherung des Cyanhydrins sich nicht bewerkstelligen läßt (siehe experimenteller Teil dieses Kapitels).

Ein weiterer Weg, der a priori vielleicht als der einfachste erscheinen möchte, nämlich die Umsetzung des 1,2-Dibrombutans nach Gabriel:



ist schon versucht worden, jedoch vergeblich. Es hat sich gezeigt, daß Phtalimidkalium nur einwirkt, wenn beide Halogene an primären Kohlenstoffatomen stehen (z. B. Äthylenbromid → Bromäthylamin). In unserem Fall ist diese Reaktion nicht anwendbar. Noch viel weniger natürlich die Behandlung mit NH_3 unter Druck.

---

[1] Im Fall von aromatischen Cyanhydrinen ist, unter Einhaltung bestimmter Bedingungen, die Reduktion schon gelungen (siehe Patentvorschrift Friedländer VIII, 1183).

[2] Reduktionsversuche mit α-phenoxylierten Nitrilen sind indessen nicht gelungen: Gabriel, B. **27**, 3510.

Endlich könnte man sich, in Anlehnung an die Chlorhydrinmethode, die Anlagerung von Hypochlorester an Butylen denken, was uns zum Äther des Butylenchlorhydrins, unserm schon bekannten Äthyl-chlor-Äther, führen würde:

$$CH_3CH_2CH = CH_2 + ClOR \longrightarrow CH_3CH_2CH(OR)-CH_2Cl.$$

Sandmeyer, der als erster solche unterchlorige Ester dargestellt hat[1], untersuchte auch sogleich ihr Verhalten zu ungesättigten Verbindungen und mußte feststellen, daß in den meisten Fällen (wie z. B. mit Äthylen und dergleichen) keine Anlagerung stattfindet.

2. Darstellungsmethoden für γ-substituierte Butylamine.

Aminobutanol-1,3: $CH_3CHOH-CH_2CH_2NH_2$ ist nicht bekannt, im Gegensatz zum Aminobutanol-1,2, auf dessen Darstellung ja die meisten Verfahren für β-substituierte Butylamine hinauslaufen, wohl aber kennt man auch hier den Äthyläther. Indessen ist auch dieser nur ein einziges Mal hergestellt worden — abgesehen von seiner Bildung als Nebenprodukt in einer Reaktion, von der weiter unten die Rede sein wird — nämlich von Luchmann[2], der das entsprechende Nitril $CH_3 \cdot CH(OC_2H_5) \cdot CH_2 \cdot CN$ reduzierte. Dieses, übrigens schon länger bekannte Nitril stellte er aus Allylchlorid nach Pinner[3] her. Durch die neueren Arbeiten Bruylants[4] sind wir in der Lage, die nötigen Zwischenprodukte, Allylcyanid und Äthoxynitril, verhältnismäßig leicht in größeren Mengen zu bereiten. Der Weg, den wir also schon vollständig geebnet vorfanden, ist der folgende:

$$\underset{\text{Allylalkohol}}{CH_2=CHCH_2OH} \longrightarrow \underset{\text{Allylbromid}}{CH_2=CHCH_2Br} \longrightarrow \underset{\text{Allylcyanid}}{CH_2=CHCH_2CN} \longrightarrow$$

$$\xrightarrow[+Na]{C_2H_5OH} \underset{\text{Äthoxy-nitril}}{CH_3CH(OC_2H_5)CH_2CN} \longrightarrow \underset{\gamma\text{-Äthoxy-butylamin.}}{CH_3CH(OC_2H_5)CH_2CH_2NH_2}$$

---

[1] B. **18**, 1767 und B. **19**, 860.

[2] B. **29**, 1420.

[3] B. **12**, 2053.

[4] Bull. soc. belg. **31**, 175 und 31, 225. Résumés davon in Bl. Nov. 1922, 1927, und Dezember 1922, 2083.

Die Ausbeuten sind meist sehr gut (70—90 %), nur diejenige der Reduktion bleibt niedriger.

Merkwürdigerweise ist dieses selbe γ-Äthoxyamin bei der Reduktion von $Cl \cdot CH_2CH_2CH_2CN$ mit Natrium und Alkohol erhalten worden[1].

Die übrigen Methoden, die wir noch in Betracht zogen, sind nie bis zum γ-substituierten Butylamin vorgedrungen, sondern nur bis zu einem der Zwischenprodukte gelangt.

So Blaise et Maire[2] die 1,3-Chlorketon darstellten:

$$\underset{\text{Acrolein}}{CH_2=CHCHO} \longrightarrow CH_2ClCH_2CHO \longrightarrow \underset{\text{Chlorpropionsäure}}{CH_2ClCH_2COOH} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \underset{\text{Cl-Propionsäurechlorid}}{CH_2ClCH_2COCl} \longrightarrow \underset{\text{1,3-Chlorbutanon.}}{CH_2ClCH_2COCH_3}$$

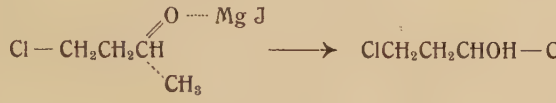
Das Acrolein, das als Ausgangsbasis dient, war ehedem ein gefürchteter Stoff, dem man kaum in den Laboratorien begegnete. Durch Untersuchungen neueren Datums, vor allem die Arbeiten Mourens[3] — das Acrolein ist in großem Maßstab für den Gaskrieg herangezogen worden — ist man imstande, dasselbe in größeren Mengen herzustellen und zu stabilisieren, so daß es nun in den letzten Jahren zu einem der beliebtesten Ausgangsstoffe für Synthesen mannigfacher Art geworden ist. — Die Anlagernng von HCl[4] und die Oxydation des Aldehyds verlaufen beide mit großer Leichtigkeit. Zur Überführung ins Säurechlorid stehen mehrere Wege zur Verfügung: Henry[5] chloriert mit PCl_3; Wolffenstein und Rolle[6] mit SO_2Cl_2; Lippmann gelingt es sogar, im kleinen wenigstens, Phosgen an Äthylen anzulagern: $CH_2 = CH_2 + Cl—CO \cdot Cl = CH_2 \cdot Cl — CH_2 \cdot COCl$. Die Weiterführung des Prozesses wäre dann ganz analog dem Verfahren Kolshorns[7] für das β-Amin:

$$CH_3COCH_2CH_2Cl \longrightarrow CH_3COCH_2CH_2NH_2 \longrightarrow CH_3\overset{OH}{\underset{|}{C}}H—\overset{NH_2}{\underset{|}{C}}H_2CH_3.$$

[1] Bookmann, B. **28**, 3119.
[2] Bl. [4] **3**, 268.
[3] Mouren, C. r. **169**, 621; siehe auch C. r. **172**.
[4] Geuther, A. **112**, 3.
[5] C. r. 100, 115.
[6] B. **41**, 736.
[7] loc. cit.

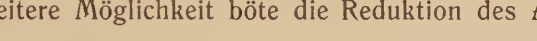
Wie leicht ersichtlich, ist der Weg wiederum sehr lang und umständlich; man trifft auf die nämlichen Schwierigkeiten wie bei der Methode Kolshorn (schlechte Ausbeuten bei der Reduktion des Ketons, Verwendung des unbequemen Zinkmethyls).

Indessen läßt sich hier eine Variante voraussehen, die das Verfahren bedeutend abkürzt: Durch Einwirkung der Grignardschen Verbindung CH_3MgJ auf den β-Chlor Propionaldehyd müßte sich direkt das Chlorbutanol erhalten lassen:



Das ist weiter nichts anderes als die längst gewohnte Reaktion zur Darstellung sekundärer Alkohole aus Aldehyden und ist in der Tat auch schon durchgeführt[1], wobei freilich der Verfasser andere Endzwecke beabsichtigte.

Eine weitere Möglichkeit böte die Reduktion des Aldoloxims:



Das Aldoloxim ist wohlbekannt. Seine Reduktion ist zwar, meines Wissens, nie durchgeführt worden, ist aber durchaus möglich, nachdem gerade in letzter Zeit eine Reihe von Arbeiten über Oximreduktionen mit guten Ergebnissen erschienen sind[2]. Die Synthese nach Bruylants-Luchmann scheint aber doch für Darstellung größerer Mengen Amins am zweckmäßigsten zu sein, abgesehen davon, daß die Endreaktionen der beiden andern Verfahren ja erst noch zu realisieren waren. Sie hat uns denn auch zur Darstellung der γ-substituierten Amine gedient, und zwar in fast unveränderter Form; versuchsweise Abänderungen, besonders durch Verwendung homologer Verbindungen, erwiesen sich als unvorteilhaft.

---

[1] E. Fourneau, Bl. [4], 25, 364.

[2] Z. B. Ramberg, Bl. 1924, 2021 (Reduktion durch Elektrolyse); Raiford & Clark, Bl. **23**, 1717 (Reduktion mit Natriumamalgam); Rosenmund, B. **56**, 2258 (Reduktion durch Katalyse [Pd]); Mailhe, C. r. **140**, 1691, Katalytische Reduktion (Cu oder Ni); Wassiljeff, Bl. 1927, 904, Katalytische Reduktion mit Ni; Mazurewitsch, Bl. 1927, 1041, Reduktion mit Aluminiumamalgam. Vgl. auch die ältern Arbeiten von Goldsmith, B. **19**, 3232; **20**, 728; Tafel und Pfeffermann, B. **35**, 1510.

3. β,γ-disubstituierte, sekundäre Butylamine.

Sie sind noch unbekannt in der Literatur, es sei daher auf den experimentellen Teil dieses Kapitels verwiesen. — Hier sei nur die Bemerkung wiederholt, daß sich zur Darstellung dieses oder dieser sekundären Amine, die unter 1 und 2 behandelten β- und γ-substituierten Butanderivate verwenden lassen.

Experimenteller Teil.

1. β-substituierte Butylamine.

Äthylchloräther.

$$\begin{array}{l} CHCl-CH_2Cl \\ | \\ OC_2H_5 \end{array} + C_2H_5MgBr \longrightarrow \begin{array}{l} C_2H_5CH-CH_2Cl. \\ | \\ OC_2H_5 \end{array}$$

Dichloräther[1] wird tropfenweise zu der ätherischen Lösung des Äthylmagnesiumbromids zugegeben. Nur das dem Sauerstoff benachbarte Chloratom wird ausgetauscht. Die Aufbereitung geschieht wie üblich bei den Grignardschen Reaktionen. Der überschüssige Dichloräther wird durch Schütteln mit starker Natronlauge zerstört.

100 g Dichloräther ergaben 70 g Äthylchloräther = 75 % Ausbeute, also genau wie die Literatur sie angibt.

Äthoxybutylamin.

$$\begin{array}{l} C_2H_5CH-CH_2Cl \\ | \\ OC_2H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} OC_2H_5 \\ | \\ C_2H_5-CH-CH_2NH_2 \end{array}$$

$$\begin{array}{l} C_2H_5CH-CH_2Cl \\ | \\ OC_2H_5 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{l} OC_2H_5 \\ | \\ C_2H_5-CH-CH_2 \\ \qquad\qquad \diagdown \\ \qquad\qquad\quad NH \\ \qquad\qquad \diagup \\ C_2H_5-CH-CH_2 \\ | \\ OC_2H_5 \end{array}$$

Der Äthylchloräther wird unter Druck mit alkoholischem Ammoniak erhitzt. Da ich mit größeren Mengen als Bookmann

[1] Die Darstellung des Dichloräthers nimmt ziemlich viel Zeit in Anspruch. Besser wird er käuflich bezogen.

arbeitete, verwendete ich den Autoklaven an Stelle der Einschlußröhren. Durch längere Erhitzungsdauer ($^1/_2$ Tag) und höhere Reaktionstemperatur (160—180°) erzielte ich eine vollständigere Umsetzung des Äthylchloräthers, so daß dessen nachherige Rückgewinnung überflüssig wird. Dadurch wird nicht nur die Ausbeute erhöht, sondern auch die Aufbereitung wesentlich vereinfacht: Die ammoniakalische Lösung der Basen wird mit Salzsäure angesäuert, dann eingedampft. Anstatt nun wie Bookmann die Aminchlorhydrate durch wiederholte Extraktion mit absolutem Alkohol vom Ammoniumchlorid zu trennen, scheide ich die Basen direkt mit überschüssigem Alkali ab und destilliere mit Wasserdampf. Das Destillat wird neutralisiert und konzentriert, hierauf im Scheidetrichter mit gepulvertem Ätznatron versetzt, wobei sich die Amine (es entsteht primäres und sekundäres Amin nebeneinander) ausscheiden. Es wird die organische Schicht abgetrennt, ausgeäthert, über NaOH getrocknet und destilliert. Extraktion mit Benzol ist nicht zu empfehlen, das primäre Amin läßt sich durch Fraktionierung nur unvollständig von Benzol befreien.

Fraktion 140—145° = primäres Amin.
Fraktion 225—235° = sekundäres Amin.

Beide Amine entstehen in ungefähr gleicher Menge und sind nach einmaliger Destillation fast rein. Die Gesamtausbeute beträgt ca. 60 % (gegen 45 % nach Bookmann).

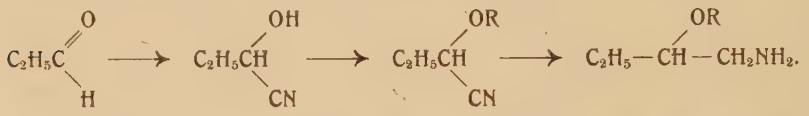
* * *

Im Anschluß an diese Herstellung des β-Äthoxybutylamins sollen hier unsere Versuche zu seiner Darstellung durch

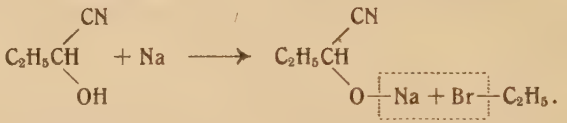
Alkylierungsversuche

an Cyanhydrin wiedergegeben werden. Von früheren Arbeiten her (siehe I. Kapitel Seite 30) war ich im Besitz einer bequemen Darstellungsmethode für Propioncyanhydrin. Es schien nun ganz naheliegend von diesem Nitril zu β-substituiertem Butylamin zu gelangen. Zwar gelingt die direkte Reduktion der Cyanhydrine nicht (siehe Anmerkung Seite 38), da dieselben gleich weiter

gespalten werden. Wohl aber schien es möglich, das Cyanhydrin zunächst zu ätherifizieren und das resultierende α-Äthoxy- (resp. Methoxy- usw.)nitril zum gewünschten Amin zu reduzieren, wie das ja im Fall unserer γ-substituierten Amine realisiert wurde:



Die Alkylierung des Cyanhydrins sollte, wie diejenige der gewöhnlichen Alkohole, durch Überführung in Alkoholat und Umsetzung mit Halogenalkyl sich bewerkstelligen lassen.



Die unter verschiedenen Bedingungen angestellten Versuche ergaben nun, daß die Reaktion nicht im gewünschten Sinn verläuft, oder zumindest durch überwiegende Nebenreaktionen verdeckt wird. Natrium und noch besser Kalium wirken zwar lebhaft auf das Cyanhydrin ein, unter H_2-Entwicklung, was ja bei dem azidifizierenden Einflusse der CN-Gruppe zu erwarten war. Die Reaktion kommt zwar bald zum Stillstand, da die ganze Masse zähflüssig wird. Bei Anwendung von Verdünnungsmitteln, wie absoluter Äther oder Benzol, kann aber die vollständige Umsetzung des Alkalimetalls erzielt werden. Die resultierende Natriumverbindung bildet zum Teil einen gallertigen Niederschlag. — Die Zugabe des Äthylbromids bewirkt nun aber keine merkliche Reaktion; bei längerem Erwärmen auf dem Wasserbad wird der Niederschlag allerdings allmählich kristallinisch, salzartig. Ich ersetzte in andern Versuchen das Äthylbromid durch Butylbromid oder Methylsulfat um mit der Temperatur höher gehen zu können. Der von der Lösung durch Filtration getrennte Niederschlag wird nochmals mit Lösungsmittel nachgewaschen, die vereinigte benzolische oder ätherische Lösung im Scheidetrichter mit etwas Wasser geschüttelt, um etwa vorhandene Natriumverbindung zu zersetzen, getrennt und destilliert.

Ich konstatierte nun

erstens, daß der nach Abdestillieren des Lösungsmittels, Äthylbromids usw. verbleibende organische Anteil quantitativ viel geringer ist, als der angewandten Menge Cyanhydrins entspricht;

zweitens, daß durch Destillation, sowohl unter vermindertem als gewöhnlichem Druck sich kein wohl definierbares, konstant siedendes Produkt ergibt; daß insbesondere sich das erwartete Alkyloxynitril nicht gebildet hatte, wenigstens nicht in einer Menge, die zu seiner Identifizierung hingereicht hätte;

drittens, daß vom Cyanhydrin keine Spur mehr zurückzugewinnen war;

viertens, daß in verschiedenen Fällen der Geruch des Destillats auf das Vorhandensein von Aldehyd, Aldol und Methyläthylacrolein schließen läßt. Und endlich

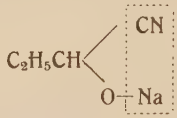
fünftens. Der Niederschlag enthält zwar NaBr, daneben aber viel Alkali und Cyanid.

Da das erstrebte Cyanhydrin auf diese Weise nicht zu erhalten war, verzichtete ich auf eine Weiterverfolgung auf diesem Weg. Die relativ beschränkte Anzahl von Versuchen lassen demzufolge auch keine definitive Schlußfolgerung in bezug auf die Natur der sich dabei abspielenden Reaktionen zu. Immerhin ergeben sich verschiedene sehr wahrscheinliche Annahmen: Schon die Einwirkung des Natriums verläuft zum Teil anders als vorgesehen. Das Hydroxyl des Cyanhydrins ist sehr beweglich und spaltet sich leicht, unter Bildung von ungesättigten Körpern und H_2O ab, das Natrium wird diese Wasserabspaltung begünstigen und irreversibel machen:

$$C_2H_5CH(OH)-CN + Na \longrightarrow CH_3CH=CH-\dot{C}N + NaOH + H.$$

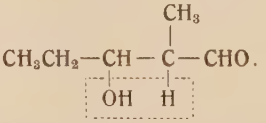
Das sich hierbei bildende NaOH verseift das Nitril zu Säure, resp. deren Natriumsalz. Der organische Körper geht somit in den Niederschlag über, entzieht sich also dem Nachweis bei der Destillation (siehe Punkt 1, oben). Ein Blindversuch mit Cyanhydrin und Natrium allein überzeugte mich davon, denn bei der nachfolgenden Zersetzung mit Wasser konnte kein Cyanhydrin —

das auf diese Weise doch wieder regeneriert sein müßte — mehr zurückerhalten werden. — Das in der ersten Phase der Reaktion dennoch möglicherweise entstandene Natriumcyanalkoholat wird beim Erwärmen, gleich wie das Cyanhydrin selbst, nur noch viel leichter in Aldehyd und HCN (NaCN) zerfallen.



Natriumcyanid bildet tatsächlich einen erheblichen Anteil des Niederschlags (durch Titration annähernd bestimmt). Der gleichzeitig entstandene Aldehyd, sofern er nachher nicht mit dem Lösungsmittel wegdestilliert, ist in dem alkalischen Milieu natürlich unbeständig. Er polymerisiert, resp. aldolisiert sich.

Bei der Destillilation krotonisiert das Aldol:



Das resultierende Methyläthylacrolein konnte ich wirklich auch am typischen Geruch feststellen.

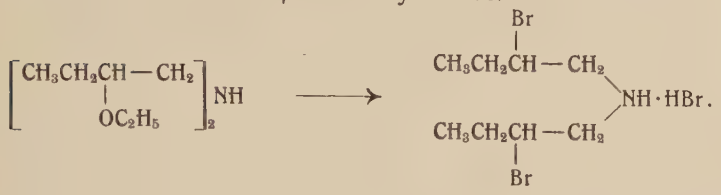
Halogenierung der Amine.

Die Überführung der Oxy- resp. Alkoxy-Amine in die entsprechenden halogenwasserstoffsauren Salze der Chlor- und Brom-Amine ist in den meisten Fällen gemacht worden, wenn auch nur im ganz Kleinen. Beim aufmerksamen Durchlesen der betreffenden Arbeiten aber kann einem nicht entgehen, daß selbst diese Salze nur in unreinem, nicht analysenfähigem Zustand erhalten worden sind. Es ist aber einleuchtend, daß wir nur im Besitz von reinen und wirklich sichergestellten Produkten den Weiterschritt zu den noch unbekannten, äußerst delikaten, freien Halogenaminen wagen durften.

Unser Bestreben ging also zunächst dahin, die betreffenden Salze oder doch mindestens je ein Derivat davon in (analysen-) reiner Form herzustellen. Daß wir sowohl die bromierten als

die chlorierten Amine herstellten, hat seinen Grund darin, daß erstere, weil reaktionsfähiger, zunächst aussichtsreicher erschienen für spätere Umsetzungen; ihre allzu geringe Stabilität zwang uns dann mehrmals nachher zu den entsprechenden Chlorderivaten Zuflucht zu nehmen.

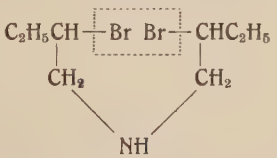
Bromierung und Chlorierung des sekundären Di-β-Äthoxyamins.



Wie bei der Darstellung des β-Äthoxybutylamins erwähnt worden ist, entsteht neben der primären die sekundäre Base in ungefähr gleicher Menge. Für unsere eigentliche Synthese ist dieselbe zwar ohne Wert. Da nun aber einmal ihre Bildung nicht verhindert werden kann — die Gabrielsche Methode mit Phtalimidkalium, wobei nur primäres Amin entsteht, versagt ja beim Äthylchloräther — benutzten wir sie zu Vorversuchen. Damit erreichten wir zweierlei Vorteile:

1. Die Reindarstellung der Halogenamine, sowohl der Salze, als der freien Basen konnte hierbei an einem Körper erprobt werden, der sonst wertlos gewesen wäre, es wurde somit an dem ziemlich kostbaren primären β-Amin gespart.

2. Das freie sekundäre Halogenamin eignete sich vortrefflich für das Studium der Wurtzschen Reaktion; denn dieselbe muß in diesem Fall eindeutig verlaufen und zum Diäthyl-Pyrolidin



führen (welches übrigens noch nicht bekannt ist).

Ich verfuhr anfangs wie folgt:

Größere Mengen sekundäres Amin (20—40 g) wurden in überschüssiger, konzentrierter Bromwasserstoffsäure gelöst, die Lösung

dann noch mit HBr-Gas gesättigt und im Autoklaven mit Bechereinsatz mehrere Stunden auf etwa 140° erhitzt. — Nach dem Erkalten ist ein großer Teil des Inhaltes kristallinisch erstarrt. Das ganze, durch teerige Bestandteile stark verunreinigte Produkt wurde durch Zugabe von Wasser gelöst, mit Tierkohle behandelt, filtriert und dann auf dem Wasserbad konzentriert. Das Bromhydrat der Base scheidet sich kristallinisch ab und kann, wenn die Flüssigkeit nicht mehr allzu stark sauer ist, abgenutscht werden. Bei der Chlorierung wurde hier ebenso verfahren.

Die Halogenbestimmung des getrockneten Salzes gab aber zunächst ganz falsche Werte, ja es zeigte sich sogar, daß die so erhaltenen Brom- und Chlorhydrate ganz unbrauchbar waren für unsere weiteren Zwecke. Wurden nämlich ihre Lösungen mit NaOH oder KNO_2 versetzt, so fiel an Stelle des erwarteten Aminöles ein starker, schmutziggrauer Niederschlag aus, der anorganischer Natur war. Die Schuld lag an der Entfärbungskohle, die beim Behandeln mit der rohen Bromhydratlösung Calcium und Magnesium abgegeben hatte (neben etwas Eisen, vom Autoklaven herstammend). Dieser voluminöse Metallhydroxyd-Niederschlag wirkte äußerst störend, die Aminabscheidung wurde gänzlich verdeckt, wohl zum größten Teil adsorbiert und mitgerissen. Durch Ausäthern war nur wenig Organisches mehr herauszuholen. — In Zukunft mußte ich also wieder zu den Einschlußröhren greifen und auf die Tierkohle verzichten[1]. Die Reinigung wird dadurch allerdings erschwert, das Chlorhydrat läßt sich oft trotz mehrfachem Umkristallisieren nicht mehr gänzlich von feinen dunklen Beimengungen befreien. Das Bromhydrat konnte dagegen, wenn auch nicht völlig farblos, doch genügend rein erhalten werden. — In der Literatur sind beide als hygroskopische, zerfließliche Massen beschrieben. Demgegenüber konnte ich konstatieren, daß, im Gegensatz zu den primären Aminen, diese Chlor- und Bromhydrate der sekundären Basen im kalten Wasser nur beschränkt löslich sind und sich aus heißem Wasser also sehr gut kristallisieren lassen.

[1] Es ist wohl möglich, daß die störende Wirkung derselben zufällig war und daß brauchbare, d. h. kalk- und phosphatfreie Entfärbungskohle im Handel erhältlich ist.

Brombestimmungen im Di-β-Bromdibutylamin-Bromhydrat.

Berechnet für $C_8H_{17}Br_2N \cdot HBr$: Gesamtbrom = 65,19 %.
Ionisiertes Br = 21,73 %.

Ich glaubte vorerst, unter Umgehung der Carius'schen Brombestimmung durch einfache Fällung mit $AgNO_3$ das ionisierte Brom bestimmen zu können. Die Resultate fielen aber viel zu hoch aus (bis zu 50 % Br). Selbst die Titration nach Mohr oder Volhardt ergab Werte, die um mehrere Prozente zu hoch lagen (Endpunkt unscharf). Hier äußerte sich also schon die große Beweglichkeit der Halogenatome in den Halogenaminen.

Bestimmung nach Carius.

0,1725 g Substanz gaben 0,2668 g AgBr = 65,83 % Br.
0,1005 g Substanz gaben 0,1555 g AgBr = 65,85 % Br.

Der Rest von Chlorhydrat, der noch verblieb, wurde durch wiederholtes Umkristallisieren soweit als möglich zu reinigen versucht und dann zur Darstellung des freien Amins verwendet (siehe III. Kapitel).

Bromierung und Chlorierung des primären β-Amins.

Nach den beim sekundären Amin gesammelten Erfahrungen bot die Halogenierung der primären Base nichts Neues mehr. Das β-Äthoxyamin wird mit einem doppelten Überschuß an konzentrierter Halogenwasserstoffsäure 2 Stunden im Rohr erhitzt. Es genügt eine Temperatur von 120—130°, besonders wenn die saure Lösung noch mit HCl- oder HBr-Gas gesättigt worden war, wie ich es gewöhnlich machte:

$$C_2H_5CH(OC_2H_5)CH_2NH_2 \xrightarrow{HBr} CH_3 \cdot CH_2CH\,Br \cdot CH_2NH_2 \cdot H\,Br.$$

Im Gegensatz zu den schwerer löslichen Salzen der sekundären Amine scheiden sich hier keine Kristalle ab, das Ganze bildet eine klare Lösung. Dieselbe wird durch mehrmaliges Aufnehmen in Wasser und Eindampfen auf dem Wasserbad vom größten Teil des Bromwasserstoffes befreit. Weder das chlor- noch das bromwasserstoffsaure primäre Halogenamin läßt sich kristallisiert und rein gewinnen. Beide bilden einen halb erstarrten, kristallinen

Teig. Die letzten, hartnäckig anhaftenden Anteile von HBr oder HCl werden am einfachsten durch längeres Stehenlassen im Exsikkator über festem NaOH entfernt.

Das freie β-Bromamin erwies sich in der Folge als zu unbeständig, weshalb ich dann das chlorierte Amin heranzog. Seine Darstellung ist natürlich analog, keines der beiden Halogenwasserstoffsalze läßt sich in analysenreine Form bringen.

Das Pikrat des β-Cl-Butylamins fällt nach Zusatz der Natriumpikratlösung zunächst flüssig aus und wird beim Reiben fest. Umkristallisiert aus wenig Wasser bildet es dunkelgelbe Nädelchen, die leicht in Wasser löslich sind. Schmelzpunkt 124° nach vorherigem Erweichen. Die Mischprobe mit Pikrinsäure (Schmelzpunkt 122°) schmilzt zwischen 90 und 110°.

Bookmann (loc. cit.) gibt als Schmelzpunkt 142°, vielleicht liegt ein Druckfehler vor. Der Sicherheit halber bestimmte ich den Chlorgehalt nach Carius:

Berechnet für $C_{10}H_{13}N_4O_7Cl$ = 10,53 % Cl.
0,1439 Pikrat gaben 0,0611 g Ag Cl = 10,51 % Cl.

Bookmanns Angabe ist also zu korrigieren (übrigens finden sich am gleichen Ort noch einige Fehler, die Bruttoformel ist mit O_6 statt O_7 angegeben, außerdem stimmen die Berechnungen nicht genau).

Das Benzamid

$$C_2H_5—CH(Cl)CH_2 \cdot NH—COC_6H_5$$

bildet sich beim Schütteln der Aminchlorhydratlösung mit Natronlauge und Benzoylchlorid als dickes Öl, das nach einigem Stehen erstarrt. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bildet es weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 69°.

Chlorbestimmung nach Carius.

0,1177 g Substanz gaben 0,0804 g AgCl = 16,91 % Cl.
Berechnet für $C_{11}H_{14}ONCl$ = 16,76 % Cl.

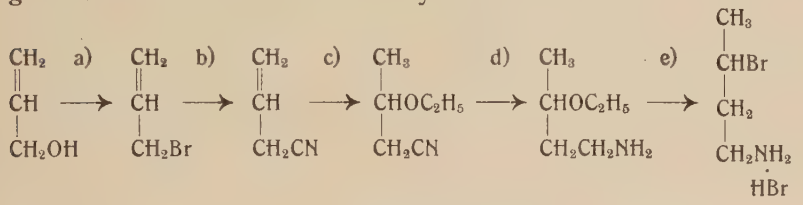
Das entsprechende Bromderivat ist nicht kristallisiert zu erhalten.

Es gelingt übrigens gewöhnlich nicht, diese Halogenamin-Benzoylderivate zu fassen, da sie meist mit großer Leichtig-

keit unter intramolekularer Abspaltung von Halogenwasserstoff in zyklische Verbindungen übergehen. Es wird später, beim Studium der Reaktionen der freien Halogenamine, näher davon die Rede sein. Die Bildung des obigen β-Cl-Butylbenzamids, das auch nach mehreren Monaten unverändert geblieben ist, scheint ein vereinzelter Fall zu sein und spricht für die verhältnismäßig gute Haftfestigkeit des β-ständigen Chloratoms.

2. γ-substituierte Butylamine.

Der Weg, der hier beschritten wurde und dem die Arbeiten Bruylants und Luchmanns (siehe Seite 39) zugrunde liegen, geht wie schon erwähnt vom Allylalkohol aus:



a) Allylbromid.

Die Literatur kennt mehrere Rezepte zu seiner Darstellung. Wir haben als einfachstes dasjenige aus Vanino („Organische Präparate") herausgegriffen. Allylalkohol wird mit KBr und H_2SO_4 behandelt und aus dem Gemisch das entstandene Allylbromid gleich abdestilliert. Die Ausbeute, über welche auch in der Originalliteratur nichts verlautet, belief sich auf 70 %.

b) Allylcyanid

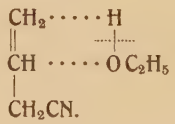
wurde früher aus Allyljodid und Kaliumcyanid durch Erhitzen im Einschlußrohr gewonnen. Das neue, weniger kostspielige und weit elegantere Verfahren Bruylants ersetzt das Allyljodid durch das -bromid und das KCN durch CuCN, ferner gestattet es unter gewöhnlichem Druck zu arbeiten.

Das nötige Cuprocyanid stellt man sich leicht selbst her aus $CuSO_4$ und KCN. Die Ausbeute dabei ist quantitativ.

Allylbromid wird sodann in einem Kolben mit Rückflußkühler mit einem kleinen Überschuß von trockenem Kupfercyanür vermischt und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach einiger Zeit setzt die Reaktion ein. Arbeitet man mit größeren Quantitäten (ca. 300 g), so soll nicht alles Allylbromid zum vorneherein zugegeben werden, da die Umsetzung dann so stürmisch verläuft, daß ein Teil des Produktes zum Kühler hinausspritzt. Auch bei weniger großen Mengen ist es ratsamer das heiße Wasserbad bei Eintritt der Reaktion zu entfernen. Der Anfang der Reaktion ist nämlich leicht erkennbar, da das Cuprocyanid sich an der Stelle, wo das im Rückflußkühler kondensierte Allylbromid heruntertropft, dunkel zu färben beginnt. Das Ganze, das nun nach der Umsetzung dunkler und flüssiger geworden ist, wird noch ungefähr eine Viertelstunde auf dem Wasserbad weiter erhitzt bis das Sieden aufhört, d. h. bis das Allylbromid verschwunden ist. Das Allylcyanid kann nun gleich über freier Flamme abdestilliert werden. Ausbeute 75—85 %.

c) Allylcyanidalkoholat.

Wie Bruylants gefunden hat, lagern sich Alkohole mit äußerster Leichtigkeit an die Doppelbindung des Allylcyanids an:



Es genügt das Nitril mit einem Überschuß an absolutem Alkohol und einer Spur Natrium auf dem Wasserbad eine halbe Stunde zu erwärmen. Vor der Destillation muß mittelst Indikator und konzentrierter Säure neutralisiert werden, da sonst merkliche Zersetzung beim Destillieren stattfindet. Eventuell soll noch vom Natronsalzniederschlag abfiltriert werden. Die Ausbeute an Äthoxynitril (Siedepunkt 175°) belief sich auf 70 %. Bei Verwendung von Methylalkohol erhöhte sie sich auf 80—90 % Methoxynitril (Sdp. 166—167°).

Bei späteren Versuchen habe ich das Alkyloxynitril nicht erst isoliert, sondern gleich in derselben alkoholischen Lösung weiter reduziert.

d) Reduktion der Nitrile.

γ-Äthoxybutylamin.

Reduziert wird das Cyanid nach der gewohnten Art und Weise mit Natrium und Alkohol. (Ein Versuch mit Aluminiumamalgam zu reduzieren war erfolglos.) Es muß die 2—$2^1/_2$ fache Menge der theoretisch berechneten an Natrium verwendet werden. Der Alkohol soll wasserfrei sein. Zwei parallele Reduktionen mit derselben Nitrilmenge und unter sonst gleichen Bedingungen ergaben bei Anwendung von 90 %igem Alkohol eine viermal geringere Ausbeute als mit absolutem Alkohol. Offenbar wird durch das gebildete NaOH die Verseifung des Nitrils begünstigt.

Das Amin wird mit Wasserdampf übergetrieben. Es ist stets von erheblichen Mengen Ammoniak begleitet, die durch zu weitgehende Reduktion entstanden waren. Das Destillat wird mit Salzsäure neutralisiert, der Alkohol durch Abdestillieren zurückgewonnen. Der Rest wird konzentriert, im Scheidetrichter mit überschüssiger Natronlauge oder pulverisiertem NaOH versetzt, die ölige Base abgetrennt und über festem Ätznatron getrocknet. Fast alles destilliert bei 142—145° hinüber. Die Ausbeuten bewegten sich in der Regel zwischen 30—40 %.

Das Äthoxynitril braucht zu seiner Reduktion nicht isoliert zu werden. Es kann direkt in seiner Lösung (siehe unter c) unter Zusatz von mehr Alkohol reduziert werden. Die Ausbeute, auf das C_3H_5CN berechnet, stellt sich dabei eher noch etwas besser.

γ-Methoxy-Butylamin.

Das Methoxynitril war in etwas besserer Ausbeute entstanden als die Äthoxyverbindung. Das bewog mich vom ersteren größere Mengen herzustellen um zum Amin zu gelangen. Sonderbarer Weise aber verlief nun die Reduktion hier viel ungünstiger als beim Äthoxynitril. Fast sämtliches Nitril wurde bis zum NH_3 reduziert, resp. gespalten. Ich brauche kaum hinzuzufügen, daß

die Reduktion unter denselben Bedingungen wie oben vorgenommen wurde, nur daß hier natürlich in methylalkoholischer Lösung gearbeitet wurde. Auch die direkte Reduktion, ohne Isolierung des Nitrils nach der Anlagerung an Allylcyanid, blieb erfolglos.

Da in gewissen Fällen die Reduktion des Thiamids leichter verläuft, als die des eigentlichen Nitrils, versuchte ich dasselbe auch hier. Die Anlagerung von Schwefelwasserstoff an das Methoxynitril

vollzog sich aber nicht leicht und eindeutig, ich verzichtete deshalb darauf diesen Weg weiter zu verfolgen.

Alles in allem erhielt ich aus ca. 50 g Methoxynitril nur 2—3 ccm einer farblosen, basischen, an der Luft rauchenden Flüssigkeit, die bei 128—132° übergeht.

Das Pikrat fällte ich durch direkten Zusatz von Pikrinsäurelösung zum Amin. Es ist sehr leicht löslich in Alkohol und CS_2 und läßt sich am besten aus Chloroform umkristallisieren. Gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 110—112°.

Phenylthioharnstoff. Er entsteht gleich als fester Körper bei Zugabe des Phenylsenföls zum freien Amin. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol. Beim Kristallisieren aus wäßrigem Alkohol fällt er zunächst in Tropfen, die beim Reiben mit einem Glasstab fest werden. Schmelzpunkt 84°.

Schwefelbestimmung nach Carius.

0,1589 g Substanz gaben 0,1602 g $BaSO_4$ = 13,85 % S.
Berechnet für $C_{12}H_{18}N_2OS$ = 13,47 % S.

Propoxynitril und -amin.

Das quantitativ so verschiedene Verhalten des Methoxy- und des Äthoxybutyronitrils bei der Reduktion drängte die Vermutung auf, daß bei Verlängerung der Seitenkette (Äthergruppe) noch bessere Ausbeuten erzielt werden könnten. Ich stellte also analoge Versuche an, um zu dem nächst höheren Homologen, den Propoxyderivaten zu gelangen.

Das Propoxynitril war schon von Bruylants hergestellt worden, genau wie seine niederen Homologen durch Anlagerung von Propylalkohol an Allylcyanid.

Bei der Reduktion des Nitrils isolierte ich dasselbe teils vorher durch Destillation unter vermindertem Druck (es geht bei 22 mm und 88° konstant über), teils reduzierte ich gleich durch Zusatz von Natrium und weiteren Mengen Propylalkohol. Bei letzterem Verfahren erhielt ich neben dem bei 160° übergehenden Hauptprodukt (γ-Propoxyamin) eine kleinere, ebenfalls basische Fraktion bei 80—100°. Durch den Schmelzpunkt ihres Pikrates (146°) erwies sich dieselbe als Butylamin, entstanden durch Reduktion nicht umgesetzten Allylcyanids.

Das γ-Propoxybutylamin

$$\begin{array}{l} CH_3CH-CH_2-CH_2NH_2 \\ \quad | \\ \quad OC_3H_7 \end{array}$$

ist eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 160° bei 725 mm.

Stickstoffbestimmung.

Berechnet für $C_7H_{17}ON$ = 10,68 % N_2.

0,0919 g Amin gaben 9,01 ccm N_2 bei 18° und 723 mm = 10,94 % N_2.

Aus seiner Chlorhydratlösung fällt durch Zusatz von n/10 Na-Pikratlösung das Pikrat zunächst flüssig. Aus Wasser umkristallisiert bildet es schöne gelbe, trikline Prismen, die bei 80—90° sich dunkler färben und bei 101° schmelzen.

Stickstoffbestimmung.

Berechnet für $C_{13}H_{20}O_8N_4$ = 15,56 % N_2.

0,0690 g Pikrat gaben 9,80 ccm N_2 bei 18° und 721 mm = 15,81 % N_2.

Phenylthioharnstoff. Das γ-Propoxybutylamin verbindet sich direkt mit Phenylsenföl unter Erwärmung. Das Produkt erstarrt beim Abkühlen zu einer festen Masse, die in Wasser unlöslich, in Alkohol und Äther jedoch sehr leicht löslich ist. Aus Wasser-Alkohol-Gemisch kristalliert er in feinen, weißen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 67°.

Den Schwefelgehalt fand ich zwar um 1 % zu niedrig; die Verbrennung dagegen liefert den richtigen Wert:

Berechnet für $C_{14}H_{22}OSN_2$ = 10,52 % N_2.

0,1502 g Substanz ergaben 14,22 ccm N_2 bei 17° und 724 mm = 10,62 % N_2.

Zusammenfassend läßt sich beim Vergleich der auf diesen verschiedenen Wegen erhaltenen Ausbeuten sagen, daß das Propylderivat keinen Vorzug gegenüber dem Luchmannschen Äthoxyamin verdient. Die Ausbeuten sind eher noch etwas tiefer, und außerdem läßt sich der Propylalkohol nicht mehr regenerieren. — Ein Reduktionsversuch des Propoxynitrils mit Äthylalkohol ergab ein Gemisch von $^4/_5$ Äthoxyamin und $^1/_5$ Propoxyamin, also weitgehende Substitution der Propyl- durch die Äthylgruppe. — Ganz außer Betracht fällt natürlich, zufolge seiner Ergebnisse, das Verfahren mit Methylalkohol.

e) γ-Brombutylaminbromhydrat.

$5^1/_2$ g γ-Propoxybutylamin[1] wurden in einem doppelten Überschuß konzentrierter Bromwasserstoffsäure (30—35 ccm vom spezifischen Gewicht 1,49) gelöst und das Ganze im Einschlußrohr 3 Stunden auf 150° erhitzt. Nach der Reaktion sind zwei Schichten vorhanden: Unten die klare, saure Lösung des bromierten Amins, oben das Propylbromid als dunkles Öl. (Beim Bromieren des Äthoxyamins bildet umgekehrt das entstandene schwerere Äthylbromid die untere Schicht.) Der Rohrinhalt wird durch mehrmaliges Eindampfen auf dem Wasserbad und Wiederaufnehmen mit Wasser möglichst vom überschüssigen HBr befreit. Das resultierende rohe Bromhydrat des γ-Br-Amins bildet nach längerem Trocknen im Exsikkator und auf dem Tonteller eine stark hygroskopische, zerfließliche, fast farblose Kristallmasse, die sich nicht zur Analyse eignet; sie ist auch in absolutem Alkohol äußerst leicht löslich und nicht umkristallisierbar.

Wird die Lösung des Bromhydrates mit Natriumpikratlösung versetzt, so fällt sofort

das Pikrat kristallinisch aus. Aus Wasser umkristallisiert bildet es gelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 152°. Doch erhielt ich es, je nach Versuchsanordnung, auch in einer dunkleren Modifikation, als orangegelbe, gefiederte Kristalle.

---

[1] Das äthoxylierte Amin verwendete ich in der Hauptsache für Kondensationsversuche (siehe folgenden Abschnitt).

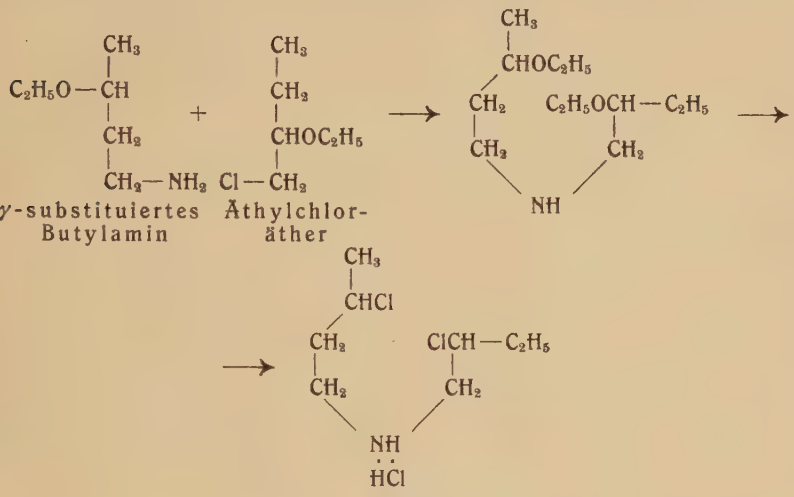
Brombestimmung nach Carius.

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_7N_4Br$ = 20,97 % Br.

0,0904 g Pikrat gaben 0,0437 g AgBr = 20,57 % Br.

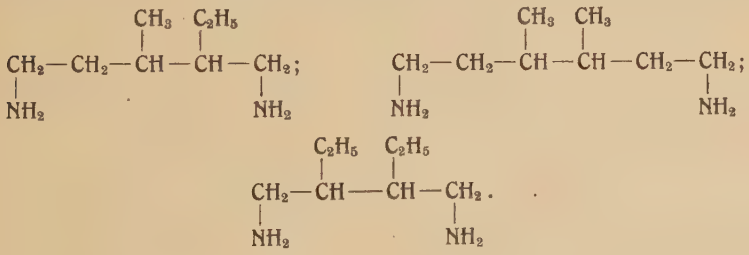
Freies Amin und die Reaktionen mit demselben siehe III. Kapitel.

3. Kondensation zu β,γ-disubstituiertem sekundärem Amin.

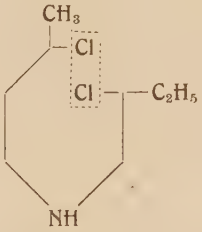


Dieser dritte Weg, den ich bisher nur ganz flüchtig in der Einleitung berührt habe, schließt sich eng an die „Synthese nach Wurtz“ an. Auch er basiert auf der Wurtzschen Reaktion, bietet aber gegenüber den Versuchen mit primären Halogenaminen mannigfache Vorteile. Sie seien kurz erläutert:

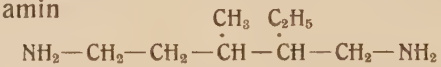
1. Die Wurtzsche Reaktion auf das äquimolekulare Gemisch der primären β- und γ-Halogenamine wird voraussichtlich zu einem Gemisch der drei möglichen isomeren Diamine führen:



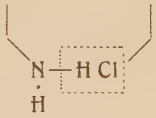
Wird aber, wie oben, die Verkettung zuerst am Stickstoff vorgenommen, so muß die Reaktion nun gezwungenerweise intramolekular, also eindeutig verlaufen:



2. Aber selbst, wenn die Wurtzsche Kondensation der beiden primären Halogenamine ziemlich glatt zum erstrebten, asymmetrischen Diamin



führen würde, so wären für den Ringschluß erhebliche Substanzverluste zu befürchten. Denn diese Ladenburgsche Piperidinsynthese durch trockene Destillation des Chlorhydrates ist, wie ich schon in der Einleitung bemerkte, für Körper mit verzweigter Kohlenstoffkette reichlich brutal, wohingegen die Kondensation zwischen Amin und Chlorderivat

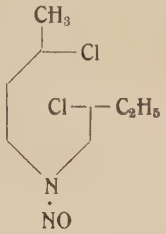


leicht und mit ordentlicher Ausbeute vor sich geht.

3. Die Salze der sekundären Halogenamine kristallisieren nach meinen Erfahrungen besser und sind daher leichter rein zu erhalten als die der primären.

4. Die sekundären Halogenamine haben allerdings einen hohen Siedepunkt, der ihre Isolierung und Reindarstellung erschwert. Doch kann unter Anwendung hohen Vakuums (Quecksilberluftpumpe) die Gefahr der Zersetzung verringert werden, und zudem steht diesem Nachteil der Vorteil gegenüber, daß diese hochsiedenden Produkte leichter völlig wasserfrei zu erhalten sind, ein Umstand, der wie später gezeigt werden wird, sehr wichtig ist für die weitere Umsetzung.

5. Endlich bietet sich hier, wenn die Wurtzsche Reaktion mit Halogenaminen versagt, der mögliche Ausweg über das Nitrosamin,



das wahrscheinlich auch leichter zu handhaben wäre als das freie Amin. Nach vollbrachter Zyklisation wäre dann die Rückspaltung zum Piperidinkörper vorzunehmen.

Diesen Vorzügen wäre noch beizufügen, daß auf diesem Weg dieselben Zwischenprodukte wie bei den vorhergehenden Versuchen — Äthylchloräther und γ-Äthoxybutylamin — benötigt werden, Verbindungen, deren Darstellung ich im Verlauf dieser Arbeit (siehe Abschnitt 1 und 2 dieses Kapitels) bereits durchgeführt und ausprobiert hatte.

Es war also, in Anbetracht der kurzen Zeit die mir am Schluß noch zur Verfügung stand, verlockend, diese vielversprechenden Versuche in Angriff zu nehmen. Wenn dieselben auch nicht ganz zu Ende geführt wurden, so bieten die erreichten Resultate doch genügend Aussichten zur erfolgreichen Lösung der Aufgabe.

β, γ-Diäthoxydibutylamin.

$$\underset{136}{C_2H_5\cdot CH\cdot(OC_2H_5)CH_2\cdot Cl} + \underset{117}{CH_3CH\cdot(OC_2H_5)CH_2CH_2\cdot NH_2} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \begin{matrix} \beta\text{-}C_2H_5O\cdot C_4H_8 \\ \diagdown \\ \qquad NH\cdot HCl \\ \diagup \\ \gamma\text{-}C_2H_5O\cdot C_4H_8 \end{matrix}$$

Gewöhnlich wurden die beiden Komponenten direkt zusammengegeben und im Einschlußrohr erhitzt. Dann das Produkt alkalisch gemacht, um das gesamte Amin in Freiheit zu setzen, mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit HCl neutralisiert und eingedampft. Zuletzt wieder mit NaOH versetzt, die Base ausgeäthert und fraktioniert.

Aus der Reihe der Versuche seien die typischsten herausgegriffen. Sie wurden alle in kleinem Maßstab ausgeführt, gewöhnlich 6 g γ-Amin + 8 bis 9 g Äthylchloräther, wobei vom letzteren ein kleiner Überschuß verwendet wurde. Die Ausbeuten sind auf γ-Äthoxyamin, als dem kostbareren der beiden Ausgangsprodukte, bezogen.

a) Das Gemisch der beiden Komponenten wurde mehrere Stunden lang im Wasserbad auf 100° gehalten. Keine Reaktion ist sichtbar. — Nun im Ofen auf 110° erwärmt, ebenfalls ohne sichtbare Einwirkung!

b) Dasselbe im Einschlußrohr mehrere Stunden auf 130° erhitzt. Umsetzung hat stattgefunden. Produkt dunkelbraun, dickflüssig (Weiterbehandlung oben beschrieben). Die Vakuumdestillation ergibt:

2 ccm bei 40— 60° = nicht umgesetztes γ-Amin = 20 %,
$3^1/_2$ ccm bei 112—120° = sekundäres Amin . . . . . = **20** %.

c) Das Gemisch im offenen Kolben mit Rückfluß mehrere Stunden zum Sieden erhitzt (da der Siedepunkt der beiden Ausgangskörper über 130° liegt, müßte mindestens dieselbe Wirkung erzielt werden wie unter b).

Ergebnisse: 10—15 % primäres Amin,
15 % sekundäres Amin.

d) Im Rohr auf 160° erhitzt. Produkt dickflüssig, braun. Destillation bei Atmosphärendruck:

130—150° unverbrauchtes primäres Amin = 10 %,
230—240° sekundäres Amin = *42* %.

Daneben eine geringe höhere Fraktion.

e) 3 Stunden im Rohr auf 180° erhitzt. Produkt wie unter d). Destillation bei 18 mm gibt — neben einem kleinen Anteil bis 100° — hauptsächlich sekundäres Amin (= *50* %) bei 125—130° übergehend.

f) Wie unter e), Produkt aber nicht erst durch Wasserdampfdestillation gereinigt, sondern sofort nach dem Alkalischmachen im Vakuum destilliert. — Es werden ca. *40* % sekundäre Base erhalten, die aber weniger konstant siedet als in den bisherigen Beispielen.

g) 2—3 Stunden auf 210—220° erhitzt. Inhalt dunkel, leicht flüssig. Starker Druck beim Öffnen, es entweicht ein brennbares Gas. — Ausbeute bedeutend unter den bisherigen.

Die Reaktion verläuft also am günstigsten bei 160—180°. Unterhalb ist die Umsetzung unvollständig, oberhalb dieser Temperatur tritt weitgehende Zersetzung ein. Das Produkt soll dickflüssig sein (Chlorhydrat der sekundären Base) und wird besser zuerst durch Wasserdampfdestillation gereinigt. Ein allzugroßer Überschuß an Äthylchloräther würde der Bildung von tertiärem Amin Vorschub leisten.

Das so erhaltene sekundäre β, γ-Diäthoxybutylamin siedet unter 725 mm bei 233—235°, also etwas höher als das isomere β, β-substituierte Amin.

Stickstoffbestimmung.

Berechnet für $C_{12}H_{27}O_2N$ = 6,45 % N.
0,1487 g Amin gaben 9,45 ccm N_2 bei 18° und 714 mm = 7,00 % N.

Der gefundene Wert ist etwas zu hoch, vielleicht von einer Spur beigemengten primären Amins herrührend.

Derivatversuche.

Die Bildung des symmetrischen Di-β-Amins ist ja nicht anzunehmen; ich suchte dennoch, zwecks Auseinanderhaltung der beiden Isomeren, nach einem geeigneten Derivat, denn der geringe Siedepunktsunterschied genügt nicht:

	Di-β-Äthoxydibutylamin:	β, γ-di-Äthoxydibutylamin:
Siedepunkt	228—230°	233—235°
Pikrat	Schmelzpunkt 83—85°	nicht kristallisiert
Phenylthioharnstoff .	nicht kristallisiert	nicht kristallisiert
Pikrolonat	Schmelzpunkt unscharf 124—130°	zieht sich bei 130° zusammen und schmilzt bei 137°

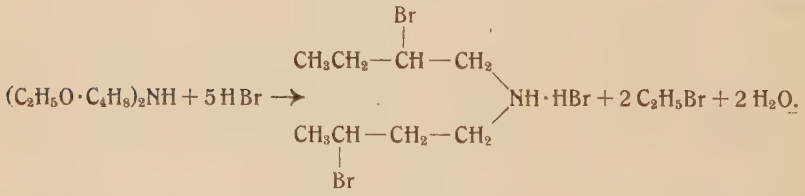
Mischprobe der beiden schmilzt bei 110—120°.

Die Pikrolonate eignen sich also am besten zur Unterscheidung. Dasjenige des β,β-Amins erhielt ich aus Aminchlorhydrat und Pikrolonsäure in viel Wasser. Umkristallisiert aus Alkohol oder viel heißem Wasser. Löslich in C_6H_6, $CHCl_3$, Essigester; unlöslich in Petroläther. Dasjenige des β,γ-Amins entsteht beim Zusammengeben der alkoholischen Lösungen der Base und der Pikrolonsäure. Man evaporiert und kristallisiert den Rückstand aus absolutem Alkohol. Feine gelbe Nädelchen.

Das Nitrosamin.

Das beim Versuch f) erhaltene Amin wurde zur Reinigung mit KNO_2 und Säure behandelt. Es resultiert ein gelbes Öl, das sowohl im Vakuum als bei gewöhnlichem Druck unkonstant und unter teilweiser Zersetzung destilliert (ca. 260° bei 430 mm) und sich deshalb nicht zur Analyse eignet. — Der Versuch will unter diesem Umständen natürlich nichts besagen, von annähernd reinem β,γ-Amin ausgehend würde zweifellos leicht ein richtiges Nitrosamin erhalten werden.

Bromierung.



7 g sekundäres Amin wurden in fünf Äquivalent-Gewichten konzentrierter Bromwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht 1,48) gelöst. Die Lösung nahm bei Zimmertemperatur nochmals dieselbe Menge HBr-Gas auf und wurde dann im Rohr 3—4 Stunden auf 130° erhitzt. Der Rohrinhalt ist zum größten Teil kristallisiert nach dem Erkalten. Den überschüssigen Bromwasserstoff verjagt man auf dem Wasserbad und kristallisiert das Bromhydrat aus heißem Wasser um: schiefwinklige Tafeln vom Schmelzpunkt 240°.

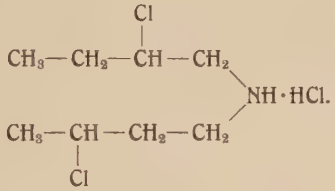
Brombestimmung nach Carius.

0,0912 g gaben 0,1381 g AgBr . . . . . = **64,44** % Br.
Berechnet für $C_8N_8NBr_3$ . . . . . = 65,19 % Br.

Das Pikrat konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

Chlorierung.

Das Amin wurde wie oben in konzentrierter Salzsäure gelöst, die Lösung noch mit HCl-Gas gesättigt und im Rohr $^1/_2$ Tag auf 120—130° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit Wasser verdünnt, filtriert und auf dem Wasserbad mehrmals eingedampft. Die weiße kristalline Masse wird durch Stehenlassen im Exsikkator über Ätznatron von den letzten Anteilen HCl befreit. Sie kristallisiert, wie alle bisherigen sekundären Halogenaminsalze, vorzüglich aus Wasser, in farblosen Blättern, die bei etwa 220° schmelzen.



Die Chlorbestimmung gab einen etwas zu niedrigen Wert:

0,1278 g Chlorhydrat gaben 0,2257 g AgCl = **43,70** % Cl.
Berechnet für $C_8H_{18}NCl_3$ = **45,37** % Cl.

Zum Vergleich mit dem isomeren Di-Chlor-butylamin (siehe Seite 47) stellte ich die Pikrolonate beider her (die Pikrate sind nicht kristallisierbar). Die Lösung der Chlorhydrate in Alkohol wird zur alkoholischen Lösung der Pikrolonsäure gegeben und evaporiert. Beide Derivate aus Alkohol umkristallisiert.

β-γ-Dichlor-dibutylamin-pikrolonat bildet kurze dunkelgelbe Nädelchen vom Schmelzpunkt 190—193° (schmilzt unter Zersetzung).

Chlorbestimmung.

0,1044 g Substanz gaben 0,0638 g AgCl = **15,12** % Cl.
Berechnet für $C_{18}H_{25}N_5O_5Cl_2$ = 15,35 % Cl.

Di-β-Chlor-Dibutylamin-Pikrolonat, dunkelgelbe Nädelchen, schmilzt unter vorherigem Zusammmenziehen und Zersetzung bei 180—182°.

0,0742 g Substanz gaben 0,0467 g AgCl = **15,58** % Cl.
Berechnet (siehe oben) = 15,35 % Cl.

Die Prüfung auf Halogen am Kupferdraht versagt bei diesen Halogenaminpikrolonaten.

Freie Amine und ihre Reaktionen siehe III. Kapitel.

III. Kapitel.

Die freien aliphatischen Halogenamine. Ihre Reaktionen; Versuche zur Kondensation nach Wurtz.

Theoretischer Teil.

Zu den wichtigsten Verbindungsklassen der aliphatischen Chemie gehören die Halogenverbindungen und die Amine. Jene als Ausgangsmaterial für die meisten übrigen aliphatischen Körper, diese als wertvolle Zwischenprodukte für den Übergang ins Gebiet der heterozyklischen Verbindungen. — Nun müßte aller Voraussicht nach eine Körperklasse bestehen, die die hervorragenden Eigenschaften dieser beiden großen Verbindungsreihen in sich vereinigt, nämlich die Halogenamine[1]. Sie müßten einen Faktor von außerordentlicher Bedeutung in der aufbauenden Chemie bilden, sie müßten sich in jedem organisch-chemischen Laboratorium finden, kurz sie müßten ein Ausgangsstoff „par excellence" für die organische Synthese sein. Kein Wunder, daß wir gleich zu Beginn unserer Arbeit an sie dachten als wichtiges Ausgangsmaterial für die erhoffte Collidinsynthese.

Jedoch von all der zu vermutenden großen Bedeutung der Halogenamine ist nur ganz wenig zu verspüren. Wohl existiert eine, wenn auch nur wenig ausgedehnte, verstreute Literatur über sie, wohl weist uns Beilsteins Handbuch eine stattliche Reihe dieser Verbindungen, wohl haben sich einzelne namhafte Forscher wie Gabriel, Knorr, v. Braun damit beschäftigt. Das Ergebnis

[1] Die ganze folgende Abhandlung bezieht sich auf aliphatische Halogenamine; die aromatischen unterscheiden sich ja wesentlich dagegen durch ihre Beständigkeit.

ist gering, die Halogenamine haben ihre ihnen zugedachte Mission bis heute nicht erfüllt.

Ein erster Grund ist ihre ziemlich umständliche Darstellung. Die meisten Methoden habe ich, auf den speziellen Fall der β- und γ-substituierten Butylamine bezogen, schon im II. Kapitel besprochen. Sie lassen sich verallgemeinern. Hierher gehört die Reduktion der Alkoyxnitrile[1] und Nitroalkohole und nachherige Halogenisierung, ebenso das in unserem Laboratorium ausgearbeitete Chlorhydrinverfahren, ferner die Amidierung der chlorierten Ketone.

Außer diesen schon erwähnten gangbaren Wegen haben in einzelnen Fällen Anwendung gefunden: Die Aufspaltung zyklischer Basen nach v. Braun mittels PCl_5[2] oder Bromcyan[3]. — Die Chlorierung und Spaltung dibenzoylierter Diamine[4]. — Die Anlagerung von Halogenwasserstoff an ungesättigte Amine dürfte wegen der schwierigen Beschaffung der letzteren nicht oft in Frage kommen. — Die Amidierung der Dihalogenverbindungen mittels Phtalimidkalium.

Die Hauptschwierigkeit aber für die Anwendung der freien Halogenamine liegt in ihrer allzugroßen Reaktionsfähigkeit. Ihre Unbeständigkeit ist derart, daß bis jetzt die Möglichkeit, sie zu isolieren und in für Analyse und Reaktion genügend reinem Zustand herzustellen, überhaupt fraglich erschien. Alle bisherigen Darstellungsversuche waren bei den Salzen dieser Amine stehen geblieben. Man erkannte die Unbeständigkeit der Basen und begnügte sich daher dieselben, ohne zu isolieren, vorübergehend in Freiheit zu setzen, sowie einzelne ihrer Reaktionen und Umwandlungsprodukte genauer in Augenschein zu nehmen. Man fühlte deshalb auch kein Bedürfnis, ihre Darstellung rationeller zu gestalten. Alle oben genannten Wege waren versuchsweise in einzelnen Fällen begangen, aber nicht ausgearbeitet worden (mit Ausnahme des Gabrielschen Verfahrens).

Sehen wir uns nun die bisher bekannten Halogenamine rasch an: α-Halogenamine sind nicht bekannt.

---

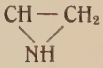
[1] α-Phenoxynitrile lassen sich nicht reduzieren.

[2] B. **37**, 2916 und 3210; B. **38**, 170 und 2336; B. **39**, 4119.

[3] B. **40**, 3914; B. **42**, 2035.

[4] v. Braun, B. **38**, 2340.

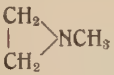
Brom-Äthylamin machte Gabriel[1] aus Äthylenbromid und Phtalimidkalium. Die freie Base ist nicht dargestellt worden, da sie durch überschüssiges Alkali und auch schon beim bloßen Erwärmen sich rasch zersetzt in Vinylamin $CH_2=CHNH_2$. — Howard und Marckwald[2] zeigen, daß das Umwandlungsprodukt nicht Vinylamin, sondern Äthylenimin



sei. — Gabriel[3] macht auch schon verschiedene charakteristische Reaktionen (mit Kaliumcyanat und -rhodanat usw.).

β-Chlor-Äthylamin ist nach Gabriel[4] etwas beständiger; wenigstens ist nach der Wasserdampfdestillation im Destillat etwas chlorhaltige Base nachzuweisen.

β-Chloräthyl-methylamin und β-Bromätyhl-methylamin. Marckwald und Frobenius[5] erhalten aus den halogenwasserstoffsauren Salzen dieser Amine durch Alkali sofort N-Methyläthylenimin:



β-Brom Propylamin erhalten Gabriel und Weiner[6] aus Allylamin und HBr; wird auch direkt aus Allylsenföl und HBr erhalten[7]. Die freie Base erleidet alsbald Umwandlung[8] in $CH_3CH=CHNH_2$.

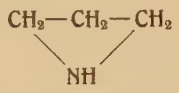
β-Chlor-Propylamin entsteht aus dem zuletztgenannten Aminopropylen mittels HCl[9] (Rückverwandlung).

γ-Chlor-Propylamin. Howard und Marckwald[10] machen das Chlorhydrat, nicht aber die freie Base.

---

[1] B. **21**, 567 und 1049.
[2] B. **32**, 2036 und B. **33**, 765.
[3] B. **22**, 1140.
[4] B. **21**, 574.
[5] B. **34**, 3547 usw.
[6] B. **21**, 2675.
[7] B. **30**, 1125.
[8] B. **29**, 2747.
[9] ibid.
[10] B. **32**, 2031.

γ-Brom-Propylamin lagert sich laut Gabriel und Weiner[1] in



und eine polymere Base um.

Auch γ-Jod-Propylamin wird nur vorübergehend in Freiheit gesetzt[2].

β-Chlor- und Brom-Butylamin. Ihre Chlor- und Bromhydrate sind, wie in Kapitel II ausgeführt ist, von Bookmann und Kolshorn dargestellt worden. Mit Alkalien erhält Bookmann daraus natürlich das halogenfreie Amin, das er als $CH_3CH{=}CHCH_2NH_2$ ansieht, ohne jedoch sichere Anhaltspunkte dafür zu bringen.

γ-Chlorbutylamin ist vorübergehend von Luchmann (siehe II. Kapitel) als Öl abgeschieden worden. Im Umwandlungsprodukt vermutet er $CH_2{=}CHCH_2CH_2NH_2$. — Sowohl Luchmann als Bookmann machen eine ganze Anzahl charakteristischer Reaktionen mit diesen Halogenbutylaminen (mit CS_2, Benzoylchlorid usw.) die später noch erörtert werden sollen.

γ-Brombutylamin ist erst von uns dargestellt worden.

δ-Chlor-, Brom- und Jod-Butylamin. Ihre Halogenhydrate wurden von Gabriel[3] und von J. v. Braun[4] dargestellt aus den entsprechenden Butyronitrilen. Mit Alkali geben sie Tetramethylenimin d. i. Pyrrolidin! Ebenso liefert

ε-Chlor-Amylamin, von Gabriel[5] auf umständlichem Wege dargestellt, in freiem Zustand Piperidin.

Analog ε-Brom- und Jodamylamin.

ζ-Chlor und Brom-Hexylamin, aus den entsprechenden 1,6-Aminen dargestellt (v. Braun und Steindorff[6] konnten aus den Salzen abgeschieden werden und sich einige Zeit in diesem unreinen Zustand halten; beim Erwärmen veränderten sie sich

---

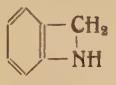
[1] B. **21**, 2669.
[2] B. **30**, 2506.
[3] B. **24**, 3234; B. **42**, 1254.
[4] B. **39**, 4121.
[5] B. **25**, 415.
[6] B. **38**, 3083.

ebenfalls, nur ist die Ringbildung zu Hexamethylenimin hier nicht mehr so glatt. Und endlich das η-Chlorheptylamin v. Brauns und Müllers[1] erwies sich als freie Base ebenfalls unbeständig.

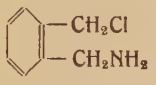
Die nähere Prüfung all dieser Körper[2], die uns die Literatur bietet, zeigt also überraschenderweise, daß kein einziges Halogenamin in reinem Zustand isoliert worden war, geschweige denn analysiert oder durch physikalische Konstanten charakterisiert.

Das gleiche gilt von den wenigen vorhandenen gemischten aromatisch-aliphatischen Halogenaminen.

So konnte Gabriel[3] das O-Chlormethyl-Anilin nicht für sich darstellen, es wandelte sich sofort in das O-Benzylenimid

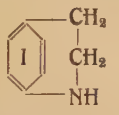


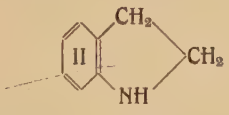
um. Sein Homologes, das Chlorxylylamin



ist von Straßmann[4] nur als Chlorhydrat beschrieben.

Das β-Chloräthyl-p-Anilin hat sich bei gewöhnlicher Temperatur einige Zeit gehalten[5]. v. Braun sieht das Umwandlungsprodukt als Dihydro-p-indol (I) an, glaubt dann aber später, daß doch eher Platzwechsel zu o-Indol (II) stattgefunden habe:

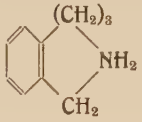




Daselbst[6] stellt auch v. Braun die drei isomeren (o-, m-, p-) Chlormethylbenzyl-Amine, d. h. ihre Chlorhydrate, analysenrein dar und konstatiert die Unbeständigkeit der freien Basen. Das o-Amin bildet unter HCl-Austritt einen intramolekularen Ring; bei den m- und p-Aminen findet extramolekulare Veränderung statt.

[1] B. **38**, 2347.
[2] Die tertiären Amine siehe Seite 70.
[3] B. **27**, 3513.
[4] B. **21**, 581.
[5] B. **45**, 1284.
[6] A. **445**, 225.

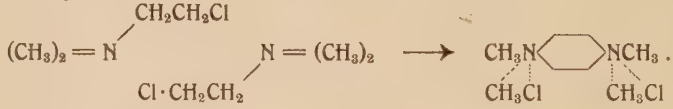
Ebenso verändert sich, wenn auch langsamer, das o-γ-Chlorpropylbenzylamin unter Ringbildung[1].



Also auch hier wird wieder kein einziges freies Halogenamin isoliert und beschrieben.

Anders verhält es sich mit den tertiären Halogenaminen. Ihrem Stickstoff fehlt das freie, bewegliche Wasserstoffatom, das sonst die große Unbeständigkeit der Halogenamine bedingt. Diese tertiären Amine sind daher eher zu fassen und demgemäß besser bekannt und untersucht. Freilich ist auch ihre Lebensdauer nicht unbeschränkt. Nach Stunden oder Tagen, manchmal erst nach Wochen lagern sie sich langsam um zu quaternären Ammonium-(Piperazin-)Verbindungen. Knorr[2] vor allem hat sich mit diesen interessanten Vorgängen beschäftigt.

So konstatierte er, daß das freie β-Chloräthyl-dimethyl-amin sich sowohl für sich, als in wäßriger Lösung in ein Piperazin-Chlormethylat



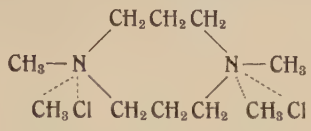
verwandelt.

Schneller verläuft natürlich diese Polymerisation beim Erwärmen; so scheidet sich schon beim Kochen der alkoholischen Lösung des β-Chloräthyl-Piperidins das quaternäre Salz ab:

Selbst γ-substituierte Halogenamine erleiden diese Umwandlung. So beobachtete Knorr, daß das $Cl-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2-(NCH_3)_2$, das er rein durch Destillation als ölige Base erhalten konnte,

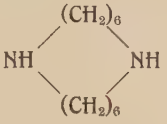
[1] B. **56**, 690.
[2] B. **37**, 3507; B. **38**, 3138; B. **39**, 1420.

nach wochenlangem Stehen sich trübt und nach einigen Monaten in ein hartes, quaternäres Salz verwandelt ist (8-Ring):



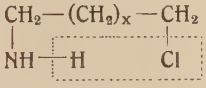
Bei hoher Temperatur vollzieht sich die Umwandlung in einem Tag.

Sogar bei Aminen mit noch längerer Kette nimmt man diese Zusammenlagerung an. Wir haben gesehen, daß das ζ-Halogenamin (siehe Seite 68) sich nur z. T. intramolekular zyklisiert. In größerer Menge entsteht daneben eine polymere Base, die v. Braun als einen 14-Ring



betrachtet[1].

Nun ist es allerdings — und damit kehren wir wieder zu unsern unbeständigeren, noch unbekannten primären und sekundären Halogenaminen zurück — nicht unbedingt immer notwendig, daß diese Basen für ihre späteren Umsetzungen in reinem Zustand isoliert werden müßten. Es ließe sich ja denken, daß sie im Reaktionssystem nur intermediär vorhanden sein müßten. Und in der Tat sind ja auch alle hisher mit den Halogenaminen angestellten Reduktionen auf diese Weise zustande gekommen: So die Zyklisationen Gabriels,



die besonders glatt mit 1,4- und 1,5-substituierten Aminen (5- und 6-Ring) verlaufen, und die wir an Hand der Beispiele Seite 67 usf. kennengelernt haben. Daselbst fanden sich auch Beispiele von Di- und Trimethylenbildungen[2] und Bildung ungesättigter Amine. Außerdem gehen die Halogenamine eine große

[1] B. **38**, 3085.

[2] Es sei erwähnt, daß diese Umwandlungsprodukte mit überschüssigem Halogenwasserstoff wieder in Halogenaminsalze zurückverwandelt werden können.

Anzahl charakteristischer Reaktionen mit andern Körpern, wie Senfölen, Rhodansalzen, Carbonsäuren (resp. Säurechloriden) usw. ein, wobei zunächst nach Art der gewöhnlichen Basen sich Amide bilden, die aber ihrerseits nicht beständig sind und unter Austritt von Halogenwasserstoff in heterozyklische Verbindungen übergehen. Beispiele hiefür möge der experimentelle Teil liefern. Doch sind alle diese Umsetzungen bis heute nur von theoretischem Interesse geblieben.

Es ist nun aber klar, daß wir für unsere Zwecke, d. h. für die beabsichtigte Reaktion nach Wurtz, die isolierten, reinen Halogenamine benötigten[1]. Hier stellte sich uns also ein vorher kaum beachtetes Problem in den Weg, die Frage nach der Existenzfähigkeit und Isolierbarkeit freier primärer und sekundärer Halogen-Amine. Der experimentelle Teil dieses Kapitels wird zeigen, daß es uns gelungen ist, solche Verbindungen tatsächlich herzustellen und daß die Hoffnung vorhanden ist, daß unter denselben Bedingungen voraussichtlich die meisten Halogenamine, die bis jetzt nur in Form ihrer Salze existierten, für sich allein erhalten werden können.

Experimenteller Teil.

β-Brombutylamin.

Darstellung des Bromhydrates siehe Seite 49.

a) Für den ersten Versuch verwandte ich noch das damals mit Tierkohle behandelte Bromhydrat des β-Brom-Butylamins, das also noch durch anorganische Beimengungen verunreinigt war. Um dennoch durch den starken Hydratniederschlag, wie er unter diesen Umständen sich bildete, nicht zu sehr belästigt zu sein, kristallisierte ich das Salz, so gut als möglich, noch aus Alkohol um. Die immer noch etwas dunkle, konzentrierte wäßrige Lösung entfärbte ich teilweise durch Zusatz einiger Tropfen Thiosulfat und versetzte dann mit Natronlauge. Die

[1] Nur in Ausnahmefällen, wo derartige Säureamide beständig wären, ließe sich vielleicht die NH_2-Gruppe vor der Reaktion durch Acetylieren, Benzoylieren usw. schützen.

Flüssigkeit trübte sich, ohne daß eine abtrennbare Ölschicht zu bemerken war, dagegen trat ein deutlicher, scharfer Amingeruch auf. Ich schüttelte mit Benzol aus und ließ die benzolische Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat stehen. Nach dem Evaporieren der Lösungsmittel blieb ein harzähnlicher Rückstand. Das Bromamin, sofern es sich gebildet hatte, hatte sich also während des Stehens schon umgewandelt; irgend eine destillierbare Fraktion erhielt ich nicht.

b) Die beim Bromieren des Amins im Einschlußrohr erhaltene saure Lösung wurde auf dem Wasserbad vom größten Teil des überschüssigen HBr befreit, von teerigen Bestandteilen abfiltriert, durch Zusatz von Na_2CO_3 einigermaßen neutral gemacht und mit einer, dem angewandten Gewicht Amin äquivalenten Menge Natronlauge versetzt. Wiederum ist keine deutliche Aminabscheidung bemerkbar. Das Brombutylamin scheint sehr wasserlöslich zu sein, denn die nach der Extraktion mit Benzol zurückbleibende, wäßrige Lösung ergab mit CS_2 noch deutlich die Thiazolinreaktion. Die benzolische Lösung destillierte ich sogleich; in dem Maße aber, in dem das Lösungsmittel wegdestillierte, transformierte sich auch das Amin wieder, trotzdem ich bei etwas vermindertem Druck (ca. 50—60° Wasserbadtemperatur) arbeitete. Ich konnte innerhalb der vorgesehenen Temperaturgrenzen — für β-Brombutylamin kann ein wahrscheinlicher Siedepunkt von 50—70° bei 12 mm angenommen werden — keine nennenswerte Fraktion erhalten. Es blieb wieder ein brauner Sirup zurück, der beim Erkalten zu einer harten, leimartigen Masse erstarrte.

c) Aus dem von den letzten Bromierungen herstammenden, reinen Bromhydrat wurde wieder mit konzentriertem NaOH die Base in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Derselbe wurde vorsichtig bei 20—25° evaporiert, und diesmal hinterblieben nun 2 ccm eines bräunlichen Öles von starkem Amingeruch, also das gesuchte Bromamin. — Als ich mich aber anschickte, den Rezipienten zu wechseln, um nachher die Destillation weiterzusetzen, trat plötzlich unter intensiver Selbsterhitzung und kurzem Aufschäumen Reaktion ein: Das Amin hatte sich also sogleich wieder verwandelt; es resultierte dasselbe braune Harz wie oben, das nun in Äther nicht mehr löslich ist.

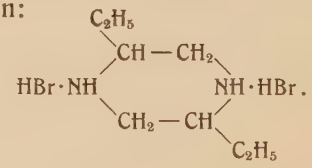
Das β-Brombutylamin hat sich somit nicht isolieren lassen. Kaum in Freiheit gesetzt, erlitt es schon wieder Umsetzung[1]. Es war also ratsam, zum wahrscheinlich beständigeren chlorierten Amin Zuflucht zu nehmen.

Doch schien es mir interessant, vorerst einigen Aufschluß über die mögliche Umwandlung des Amins zu erlangen, zu welchem Zweck ich mir die oben erhaltenen Rückstände etwas näher ansah: Dieselben bilden eine bräunliche harte Masse, die sich in Äther nicht mehr löst. Das deutet darauf hin, daß das Umwandlungsprodukt salzartig ist. Wird seine wäßrige Lösung wieder alkalisch gemacht, so scheidet sich ein dunkles basisches Öl, das mit Äther mischbar ist, ab.

Die Umwandlung kann sich nun einfach durch Austritt von HBr vollzogen haben:

$$C_2H_5CHBr\cdot CH_2NH_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH=CHNH_2 . \cdot HBr$$

Das neuerdings ausgeschiedene Öl wäre also Aminobuten. Oder es könnte eine Zusammenlagerung im Sinne der tertiären Amine (siehe Seite 70) stattgefunden haben: Unsere Base wäre dann also Diäthylpiperazin:



Endlich wäre noch ein weitgehenderer Polymerisationsprozeß möglich, z. B. in der Weise, daß die Aminogruppe des Br-Butylamins mit dem Bromatom eines zweiten Moleküls reagiert hätte, die zweite Aminogruppe mit dem Brom eines dritten Moleküls usw.:

$$BrC_4H_8NH\boxed{H + Br}C_4H_8NH\boxed{H + Br}C_4H_8NH\boxed{H} + \text{usw.}$$

Die Destillation dieser kleinen Menge ergab zwei weit auseinanderliegende Fraktionen, nämlich einen niedrigsiedenden Anteil von 90—110° bei gewöhnlichem Druck und einen hoch-

[1] Es erwies sich somit noch empfindlicher als das später dargestellte isomere γ-Brombutylamin.

siedenden Teil von 200—250° bei 15 mm. — Danebst noch ein geringer, bromhaltiger Rückstand, wahrscheinlich Bromhydrat.

Die erste Fraktion hat deutliche Amineigenschaften und dürfte nach ihrem Siedepunkt als Aminbutylen $C_4H_7NH_2$ angesehen werden. Die höhere Fraktion, ein gelbliches Öl von ebenfalls basischem Charakter, kann, nach dem hohen Siedepunkt zu urteilen, nicht das erwartete Piperazin sein, sondern muß ein höher polymerisiertes Amin darstellen. Dafür spricht auch der sehr hohe Wert, den die Kryoskopie ergab: 0,1708 Substanz in 16,3 g Benzol gelöst, erniedrigten den Gefrierpunkt um 0,134°. Also

$$M = \frac{1000 \cdot 0{,}1708 \cdot 5{,}07}{16 \cdot 3 \cdot 0{,}134} = 397!$$

(M berechnet für $C_4H_7NH_2 = 71$; für Diäthylpiperazin = 142.) Die gefundene Zahl kann natürlich höchstens als Mittelwert eines Gemisches von ungleich polymerisierten Produkten gelten. Halogen ist nicht mehr vorhanden (Beilsteinprobe negativ), die salpetersaure Lösung gibt nur schwache Trübung mit $AgNO_3$.

Mit KNO_2 ist kein Nitrosamin zu erhalten. $KMnO_4$ wird in saurer Lösung entfärbt. — Schließlich machte ich noch einen Titrationsversuch:

0,657 g Amin brauchen 8,7 ccm n/1 HCl zur Neutralisation.

Dies entspricht einem Gehalt von *18,6* % basischem N_2 $(C_4H_7NH_2)_x$ enthält theoretisch $\frac{14 \cdot 100}{71} = 19{,}7$ % basischem N_2

Der gesamte Stickstoff muß also in der polymerisierten Base noch als Aminstickstoff vorhanden sein. — Mehr Aufschlüsse konnte ich mit der geringen Menge Amin nicht mehr erhalten.

Reaktionen des β-Brombutylamins siehe unter β-Chlorbutylamin (zyklische Derivate).

β-Chlorbutylamin.

Das β-Chlorbutylamin durfte als beständiger vorausgesetzt werden als die Bromverbindung. Überdies konnte ich, gestützt auf die Erfahrungen bei den vorherigen Versuchen, Vorsichtsmaßregeln treffen, so daß ich hier eher zum Ziel zu kommen hoffen durfte. — In erster Linie mußte ich das Chlorhydrat so

rein als möglich zu erhalten trachten um den Zusatz an NaOH richtig dosieren zu können, d. h. einen schädlichen Überschuß an Alkali zu vermeiden. — Auch mußte natürlich Anwendung höherer Temperatur vermieden werden. — Kristallisieren ließ sich das Salz nicht, aber nach mehrtägigem Aufbewahren im luftleeren Exsikkator über festem Ätznatron war es hinreichend rein, d. h. von Feuchtigkeit und HCl befreit. Fremde Beimischungen konnten nicht mehr vorhanden sein, da die Chlorierung im Glasrohr ausgeführt worden war.

Zwei vorgängige Versuche kann ich übergehen, da sie nicht einwandfrei ausfielen. Dann aber

a) 4,5 g ($^1/_{30}$ Mol) des fast reinen Chlorhydrats wurden in wenig Wasser gelöst und in einem kleinen Scheidetrichter mit einem Äquivalent starker Natronlauge versetzt. Nur ganz geringe Aminabscheidung ist sichtbar; beim Schütteln mit Benzol geht aber ersichtlich der dunklere organische Anteil in dieses über. Die benzolische Schicht wurde abgetrennt und filtriert. In der wäßrigen Lösung ließ sich aber durch Behandeln mit Benzoylchlorid noch ein erheblicher Teil des Amins als Benzamid nachweisen. Das Chloramin ist also sehr wasserlöslich, darum die unvollkommene Ausfällung beim Alkalizusatz.

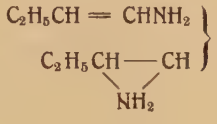
Die klare bräunliche benzolische Lösung wurde nun der Destillation unterworfen, unter vermindertem Druck und vorsichtigem Erwärmen im Wasserbad. Nachdem das noch etwas aminhaltige Benzol verjagt war, destillierte bei 40 mm und 50° konstant und unzersetzt eine kleine Menge Halogenamin ($1^1/_2$ g) über, als wasserklare Flüssigkeit von scharfem Amingeruch. Ich entnahm ihm sofort eine Probe zur Chlorbestimmung nach Carius.

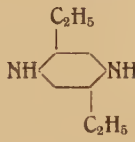
0,1910 g davon gaben 0,2492 g AgCl = 32,27 % Cl.
Berechnet für $C_4H_{10}NCl$ = 32,99 % Cl.

Das Resultat darf, angesichts der minimen Menge erhaltenen Produktes als ausgezeichnet angesehen werden. Hier liegt nun also zum erstenmal ein reines Halogenamin in freiem Zustand vor, das β-Chlorbutylamin, und es ist bemerkenswert, daß dieses isolierte Amin, im Gegensatz zu bisherigen Beobachtungen, im reinem Zustand von verhältnismäßig ganz ordent-

licher Beständigkeit ist. Nach eintägigem Stehen im verschlossenen Gefäß zeigte es sich noch als unverändertes, leichtflüssiges, klares Öl.

Beim Destillationsversuch unter Atmosphärendruck aber trat dann, trotz vorsichtigem Erhitzen, nahe am berechneten Siedepunkt (ca. 130°) plötzliche Umwandlung ein unter Aufsieden und starker Selbsterhitzung (das Thermometer schnellte, trotz der kleinen Menge Amins bis auf 200°). Es bleibt ein klares, gelbes Harz, das bei gewöhnlicher Temperatur zu einer harten Masse erstarrt. Die Umwandlungsmöglichkeiten sind natürlich wieder dieselben wie beim β-Brombutylamin:

oder  Molekulargewicht 71

oder  Molekulargewicht 142

oder eine höhere polymere Base . . . . . Molekulargewicht $(71)_x$.

Das Harz ist leicht löslich in Alkohol und in heißem Wasser. Die wäßrige Lösung ergibt Niederschlag mit $AgNO_3$, mit Pikrinsäure und Abscheidung einer fast halogenfreien Base mit NaOH.

Die kryoskopische Bestimmung ist unsicher, da keine klare Lösung in Benzol zu erhalten war; gefunden Molekulargewicht = 270, also etwa vierfach.

b) Eine weitere Probe Chloramin wurde wieder, wie oben, in Freiheit gesetzt, destilliert und im zugeschmolzenen Reagenzrohr als Präparat aufbewahrt. Sie mag wohl etwas weniger rein sein, als die letzte, der Siedepunkt schien nicht so konstant.
Sie war nach

4 Tagen unverändert,
7 Tagen von etwas öliger Konsistenz, aber klar und farblos,
10 Tagen ölig, klar hellgelblichgrün,
14 Tagen Glyzerinkonsistenz, klar grüngelb.

Späterhin nicht mehr weiter verändert (zum Unterschied von den freien sekundären Aminen [siehe dort], die später nachdunkeln).

c) Zu einem letzten, etwas größeren Anteil Aminchlorhydrats wurde wieder die berechnete Menge Alkali zugesetzt[1]. Ein kleiner Teil des Amins schied sich aus, wurde in Äther aufgenommen und die restliche Kochsalzlösung noch zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigte ätherische Lösung ließ ich kurze Zeit über wasserfreiem Natriumsulfat stehen. Bei der Destillation ging der größte Teil (3,8 g) ziemlich konstant bei 67—68° unter 60 mm über. Der Siedepunkt ist, auch unter Anrechnung des geringen Vakuums, etwas höher als bei der ersten Probe und dürfte als der richtigere angesehen werden. Das derart erhaltene Produkt wurde für einen Versuch zur Wurtzschen Kondensation verwendet (siehe Seite 80).

Reaktionen des β-Chlor- und β-Brom-amins.

Im theoretischen Teil wurde erwähnt, daß die Halogenamine bei Gegenwart von gewissen organischen Körpern zur Bildung zyklischer Verbindungen neigen. Gabriel namentlich, aber auch Luchmann und Bookmann haben eine Anzahl derartiger Reaktionen ausgeführt. Es ist hiefür nicht notwendig die Halogenamine zu isolieren, sie brauchen nur vorübergehend aus ihren Salzen in Freiheit gesetzt zu werden. — Mit β-Chlorbutylamin hat Bookmann keine solchen Umsetzungen erzielen können, er behauptet, das Chloratom hafte zu fest. Ich konnte im Gegenteil bei Widerholung seiner Versuche feststellen, daß das β-Chlorbutylamin mit großer Leichtigkeit reagierte.

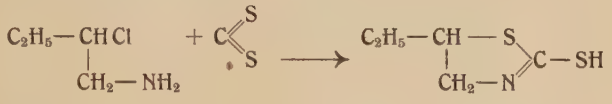
Reaktion mit Benzoylchlorid. Das β-Chlorbutyl-benzamid ist zwar in reinem Zustand ganz beständig (siehe seine Darstellung Seite 50). Wird aber seine wäßrige Suspension mit Alkali übersättigt und Wasserdampf durchgeleitet, so trübt sich das hinübergehende Destillat rasch: Es scheidet sich ein Öl ab,

[1] Die Konzentration der Lösungen wählte ich jeweils derart, daß das zu bildende NaCl gerade noch gelöst blieb.

das durch seinen scharfen, aber nicht unangenehmen Geruch sich als ein Oxazolinderivat kennzeichnet:

Mit Pikrinsäurelösung versetzt bildet sich ein voluminöser, gelber Niederschlag, das μ-Phenyl-β-äthyl-oxazolinpikrat (dieselbe Reaktion machte Bookmann mit dem Bromamin).

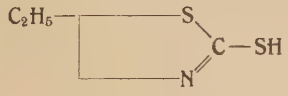
Reaktion mit Schwefelkohlenstoff. Noch leichter reagiert das β-Chlorbutylamin mit CS_2:



μ-Merkapto-β-Äthyl-Thiazolin.

Wird die wäßrige Lösung einer Probe Aminchlorhydrats mit NaOH und CS_2 geschüttelt, so findet nach wenigen Augenblicken Reaktion statt unter gelinder Erwärmung. Es scheiden sich in reichlicher Menge schmutzigweiße Flocken ab, ein scharfer, senfölartiger Geruch tritt auf. Das Produkt kristallisiert vorzüglich aus heißem Wasser in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 77°. Daß das freie H-Atom am Schwefel sitzt (SH-Gruppe) und die Doppelbindung folglich am Stickstoff, beweist die saure Eigenschaft dieses Thiazolins. Man tut deshalb gut die alkalische Flüssigkeit vor dem Abfiltrieren zu neutralisieren, damit nicht etwa ein Teil des Produktes als Natriumsalz in Lösung bleibt.

Merkwürdigerweise erhielt ich bei Wiederholung derselben Versuche mit β-Brombutylamin ein Produkt von höherem Schmelzpunkt (129°). Die Bedingungen und der Aspekt der Reaktion waren sich sonst vollständig gleich. Selbstverständlich sollte aus beiden Aminen dasselbe Merkaptothiazolin



entstehen. Beide Produkte sind in ihren Eigenschaften sonst vollkommen übereinstimmend, gleiche Löslichkeitsverhältnisse, beide sind sauer und halogenfrei. (Bookmann liefert keinen

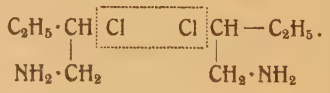
Anhaltspunkt, da er zwar die Reaktion mit β-Brom-Amin gemacht hat, aber keinen Schmelzpunkt angibt.) Auch die Stickstoff- und Schwefelbestimmung beider Körper geben die vorgesehenen Werte. (Nur die eine S-Bestimmung ist etwas zu hoch ausgefallen.) Die Zeit fehlte mir weiter der Verschiedenartigkeit der beiden Produkte nachzugehen. Nach den vorliegenden Beobachtungen kann höchstens eine Isomerie (verschiedene Lage der Doppelbindung oder der Äthylgruppe) angenommen werden.

	N_2:	S:
Berechnet für $C_5H_9NS_2$ . . . . . =	9,52 %	43,59 %
0,1015 g des Produktes vom Smp. **129°** gaben 8,80 ccm N_2 bei 18° und 721 mm . . . . . =	9,56 %	
0,1120 g des Produktes vom Smp. **129°** gaben 0,3590 g $BaSO_4$ . . . . . =		44,03 %
0,1419 g des Produktes vom Smp. **77°** gaben 12,41 ccm N_2 bei 17° und 721 mm . . . . . =	9,76 %	
0,1013 g des Produktes vom Smp. **77°** gaben 0,3361 g $BaSO_4$ . . . . . =		45,5 %

Versetzt man die wäßrige Lösung dieser Merkaptothiazoline mit $AgNO_3$-Lösung, so fällt ein Silbersalz aus, das getrocknet ein helles, amorphes, unlösliches Pulver bildet. Beim Glühen desselben im Porzellantiegel hinterbleibt eine der Zusammensetzung $C_5H_8NS_2Ag$ entsprechende Menge metallischen Silbers.

β-Chlor-butylamin und Natrium.

Die mir noch zur Verfügung stehenden kleinen Mengen β- und γ-Halogenamin wären nicht mehr hinreichend gewesen um die anfänglich erstrebte Vereinigung zu Äthyl-methyl-pentandiamin zu erproben. Und da ich außerdem das γ-Amin für die Kondensation mit Äthylchloräther (siehe II, 3) zu verwenden vorzog, wollte ich am restlichen β-Chlorbutylamin (vom dritten Versuch) versuchweise noch die Einwirkung von Natrium beobachten. Falls die Reaktion gelänge, würde wenigstens ein einheitliches Diamin erzielt werden:



Der Versuch wurde in einem Rundkölbchen, das mit durchbohrtem, gutschließendem Kork und kleinem Rückflußkühler versehen war, gemacht. Der letztere war überdies mit einem Chlorcalciumrohr versehen, um jede Feuchtigkeit fern zu halten. — Die nötige Menge Natrium zerteilte ich vorher nach der Vorschrift Brühls[1] und brachte es, von wasserfreiem Äther bedeckt, in das trockene Kölbchen. Beim Zugießen der ätherischen Lösung des einmalig destillierten Chloramins schäumte die Flüssigkeit kurz auf: Offenbar hatte das Amin noch Spuren von Feuchtigkeit enthalten. Ich ließ eine Zeitlang bei gewöhnlicher Temperatur stehen und erwärmte später noch gelinde auf dem Wasserbad. Minime Gasentwicklung und schwache Erwärmung zeigten, daß das Gemisch in geringem Maße aufeinander reagierte, wiewohl voraussichtlich nicht im gewünschten Sinne. Nach eintägigem Stehenlassen hatte sich das Natrium teils in einen weißen Niederschlag, teils in blaue Körnchen verwandelt. Ich dekantierte die ätherische Lösung ab und löste den Rückstand in Wasser. Die wäßrige Lösung wurde mit n/1 HNO_3 bis zur Neutralisation und hierauf mit n/10 $AgNO_3$ und Chromat-Zusatz titriert.

0,0365 Mol Natrium waren für den Versuch verwendet worden.
Die Titration ergab 0,009 Mol als Alkali
und 0,029 Mol als NaCl. $^3/_4$ waren also umgesetzt.
0,038 Mol.

Die Destillation ergab nur zwei kleine Fraktionen:

1. Bei 80—90° bei gewöhnlichem Druck siedend; Amingeruch, halogenfrei; gibt heftige Reaktion mit CS_2 (das Produkt ist aber nicht kristallisierbar, offenbar also kein Thiazolin, sondern eher ein Dithiokarbamat). Der Siedepunkt des Amins zeigt, daß Aminobuten vorliegt, vielleicht vermischt mit n-Butylamin.
2. Bei ca. 50° und 45 mm übergehend; ist noch stark halogenhaltig, reagiert intensiv mit Benzoylchlorid und besteht demnach aus nicht umgesetztem β-Chloramin.

[1] Brühl, B. **35**, 3516, zerteilt das Natrium der bessern Einwirkung halber vor der Reaktion, indem er es in heißem Xylol schmilzt und schüttelt. Nach dem Erkalten besteht das Metall nun aus winzigen Kügelchen; das Xylol wird abdekantiert und durch trockenen Äther ersetzt.

Eine höhere Fraktion, insbesondere das erwartete Diamin konnte nicht in nennenswerter Menge erhalten werden. Die Einwirkung des Natriums ist also in der Hauptsache nicht im Sinn der Wurtzschen Reaktion erfolgt; der mutmaßliche Reaktionsverlauf soll später diskutiert werden.

Di-β-Chlor-dibutyl-Amin.

Schon beim Abschnitt über Halogenisierung des sekundären Äthoxybutylamins hatte ich dargelegt, daß diese sekundären Halogenamine eventuell ein günstiges Versuchsobjekt für die Wurtzsche Reaktion abgeben könnten. Zum mindesten wollte ich mich vergewissern, ob es möglich wäre, diese hochsiedenden Basen zu isolieren, denn davon hing ja zum guten Teil das Gelingen der Synthese mit dem „kondensierten“ β,γ-Amin ab. — Das gebromte Amin ließ ich außer Betracht; seine größere Zersetzlichkeit und Schwerflüchtigkeit hatte sicherlich die Reindarstellung verunmöglicht.

Ein erster Destillationsversuch mit dem Dichloramin beim gewöhnlichen Vakuum der Wasserstrahlpumpe (11 mm) mißlang wie erwartet; der Körper hielt dieser Temperatur nicht stand. Durch weitere Herabsetzung des Druckes aber gelang es, auch dieses Amin darzustellen.

$3^1/_2$ g Chlorhydrat löste ich in wenig Wasser und schied durch Zugabe eines Äquivalentes NaOH die Base ab. Sie wurde in Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung filtriert und destilliert. Zur Vermeidung allfälliger Überhitzung verjagte ich das Lösungsmittel unter schwachem Zug der Wasserstrahlpumpe; dann schloß ich die Quecksilberpumpe an und steigerte vorsichtig die Temperatur des Ölbades. Bei 3 mm und 91° ging die freie Base $(C_2H_5CH\cdot ClCH_2)_2NH$ als wasserklare Flüssigkeit vom typischen scharfen Geruch der Halogenamine über. — Daß aber hier die Destillation nicht ganz ohne Zersetzung abgelaufen war, zeigte der beträchtliche Rückstand im Destillationskolben in Form eines kristallinischen Wandbeschlages. Offenbar war hier schon ein Teil des Amins unter Halogenwasserstoffabspaltung als Chlorhydrat zurückgeblieben. Der Versuch wurde mit einer gleichen

Quantität wiederholt. Der Siedepunkt des Chloramins stimmt gut mit dem berechneten überein.

Chlorgehalt nach Carius:

0,1178 g Amin gaben 0,1577 g AgCl = 33,09 % Cl_2
anstatt 35,82 % für $C_8H_{17}NCl_2$.

Angesichts der geringen Menge — je $1^1/_2$—2 g Destillat — und der unvermeidlichen teilweisen Zersetzung darf das Resultat als ordentlich betrachtet werden. Einen Teil des erhaltenen Amins bewahrte ich im zugeschmolzenen Reagenzröhrchen auf: Nach 6 Stunden war es noch unverändert, farblos und leichtflüssig. Am folgenden Tag traten kleine Kriställchen darin auf, die sich täglich vermehrten, so daß nach 10 Tagen das Ganze zum größten Teil erstarrt war, aber immer noch farblos. Nach 3 Wochen war alles in eine feste Kristallmasse verwandelt, die sich erst später dunkel zu färben begann um schließlich ganz braun zu werden. — Wie diese Umlagerung sich hier innerhalb des Moleküls vollzieht, ist ungewiß. Die eine Aminogruppe bei diesem sekundären Amin reicht nur zur Bindung der Hälfte des disponiblen HCl hin. Möglicherweise bildet sich auch hier ein komplizierterer Piperazinkörper aus zwei Molekülen Amin.

Den andern Teil des freien Amins unterwarf ich einem Wurtzschen Versuch. Unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit wurde fein zerschnittenes Natrium in trockenem Äther hinzugegeben. Doch war bei gewöhnlicher Temperatur keine Umsetzung bemerkbar (auch keine Wasserstoffentwicklung). Nach schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad und eintägigem Stehenlassen dekantierte ich ab. Ein großer Teil des Natriums war unangegriffen geblieben. Bei der Destillation der ätherischen Lösung gingen nur einige, noch halogenhaltige Tropfen bei ca. 150° über. Der Versuch müßte in etwas größerem Maßstab wiederholt werden, um einen Schluß daraus ziehen zu können. Doch deuten verschiedene Anzeichen, wie Abwesenheit der H_2-Entwicklung, Blaufärbung der Natriumschnitzel, Anwesenheit von NaCl, darauf hin, daß sehr wohl die Reaktion teilweise im gewünschten Sinn verlaufen sein konnte.

γ-Brombutylamin.

Die Hauptmenge der γ-Alkoxyamine hatte ich für die Kondensations-Synthese aufgespart. Zwei Proben wurden bromiert für die Darstellung des freien Amins und dessen Reaktionen.

Die noch etwas saure Lösung des γ-Brombutylaminbromhydrats neutralisierte ich zunächst mit Soda und gab dann die berechnete Menge Natronlauge dazu. Das sehr wasserlösliche Amin schied sich nicht aus, wurde aber mit Benzol extrahiert. Beim Fraktionieren ging bereits mit dem Benzol eine kleinere Menge enthalogeniertes Amin (durch Titration gemessen) hinüber. Das richtige γ-Bromamin ging dann als farblose Flüssigkeit bei 18 mm und 57° hinüber. Ein Teil hatte sich umgewandelt und blieb als Salzrückstand im Kolben. — Somit erweist sich dieses Amin doch als beständiger als die isomere β-Verbindung, wohl infolge der größeren räumlichen Entfernung zwischen Halogen- und Aminogruppe. Daß es trotzdem sich in stärkerem Maße zersetzt als das Chloramin zeigt die Brombestimmung.

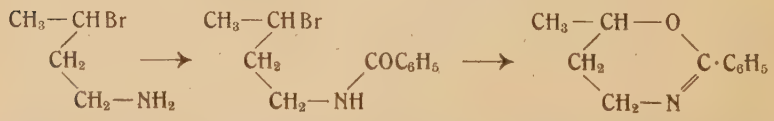
0,2028 g Amin gaben 0,2340 g AgBr = 49,11 % Br.
Berechnet für $C_4H_{10}NBr$ = 52,58 % Br.

Das restliche klare flüssige Amin wird nach einem Tag schon zähflüssig und nach einigen weiteren Tagen vollständig fest, jedoch ohne zu kristallisieren oder seine Farbe zu ändern wie die sekundären Halogenamine.

Der Rückstand von der Destillation ist wasserlöslich und enthält Brom-Ionen. Sein Pikrat ließ sich nicht kristallisieren.

Das γ-Brombutylamin geht natürlich mit äußerster Leichtigkeit die charakteristischen Reaktionen mit Benzoylchlorid, CS_2 usw. ein, die Luchmann schon mit dem entsprechenden Chloramin gemacht hatte.

Reaktion mit Benzoylchlorid.



Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge entsteht das Benzamid als dickes Öl, das nicht zum Kristallisieren zu

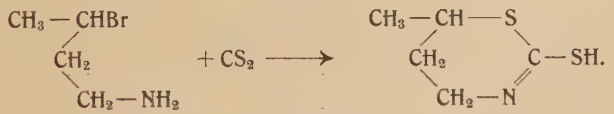
bringen ist. Mit Wasserdampf läßt sich aus der alkalischen Emulsion leicht das durch die Formel wiedergegebene Phenyl-Pentoxazolin herausdestillieren. Ohne anzusäuern fällte ich dasselbe mit Pikrinsäure und erhitzte dann die ganze Flüssigkeit bis zur Lösung des Niederschlages. Nach dem Erkalten kristallisierten zwei, trotz der geringen Schmelzpunktsdifferenz deutlich verschiedene Körper aus:

1. Eine anfänglich noch rötlich gefärbte Verbindung, die aus Alkohol umkristallisiert flache, fast farblose Prismen vom Schmelzpunkt 157° liefert.
2. Das erwartete Pikrat, etwas löslicher als die vorgenannte Verbindung; aus Alkohol umkristallisiert bildet es gelbe Nädelchen, die bei 158—160° schmelzen.

Beide sind halogenfrei; ihre Mischprobe schmilzt unscharf zwischen 140 und 150°. Von einer Analyse der beiden Produkte, die nur in ungenügender Menge erhalten wurden, nahm ich Abstand. Luchmann hat nach seinen Angaben nur das eine Pikrat erhalten, das aber unscharf von 141—148° schmilzt; vielleicht lag bei ihm das ungetrennte Gemisch beider vor.

Reaktion mit CS_2.

Sie tritt sofort ein, wenn die Aminbromhydratlösung mit Natronlauge und Schwefelkohlenstoff geschüttelt wird:



Ich habe bemerkt, daß die Reaktion auch erfolgt, wenn nur 1 Äquivalent Alkali, also gerade die zur Freisetzung des Bromamins nötige Menge zugegeben wird; das Brom des Amins tritt demnach sofort aus dem Molekül heraus, ohne weiteres Dazutun. Das entstandene μ-Merkapto-β-methyl-penthiazolin fällt als flockige Abscheidung aus und kristallisiert aus Wasser in feinen, farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 131° (also identisch mit dem von Luchmann aus γ-Chloramin dargestellten vom Schmelzpunkt 128—131°).

Reaktion mit Phenylsenföl.

Das in Benzol gelöste freie γ-Brombutylamin reagiert unter Erwärmung mit Phenylsenföl. Beim Evaporieren des Benzols bleibt ein fester Körper zurück; derselbe ist wasserlöslich, gibt mit Silbernitrat AgBr-Ausfällung und kennzeichnet sich somit als Bromhydrat. Der zunächst entstandene Thioharnstoff (I)

hat sich also bereits zum Bromhydrat des Penthiazolins (II) umgelagert. In der Tat reagiert die wäßrige Lösung des Salzes neutral und scheidet auf Zusatz von Alkali die bromfreie Base ab. Aus absolutem Alkohol kristallisiert das Bromhydrat in kleinen Nädelchen vom Schmelzpunkt 175—176°.

Die Brombestimmung konnte hier natürlich durch einfache Titration geschehen:

für $C_{11}H_{13}N_2S \cdot HBr$ berechnet = 28,19 % H Br.

0,2997 g Substanz brauchen 10,50 ccm n/10 $AgNO_3$ = 28,34 % H Br.

Die Base selbst (Formel II) — Luchmann nennt sie, nicht gerade glücklich, n-Phenyl-butylen-ψ-thioharnstoff; ich möchte sie lieber als μ-Anilido-β-methyl-penthiazolin bezeichnen — scheidet sich auf Alkalizusatz zur Bromhydratlösung als farbloses Öl ab, das binnen kurzem erstarrt. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert sie in nadeligen Büscheln. Schmelzpunkt 106—107° (Luchmann 104—106°).

β,γ-Dichlor-dibutylamin.

Seine Isolierung gelang, analog derjenigen des isomeren Di-β-Chloramins (Seite 82). Das Amin wurde im Scheidetrichter mit einem Äquivalent NaOH in Freiheit gesetzt. Da das Chlorhydrat zufolge seines guten Kristallisationsvermögens vollständig rein hatte erhalten werden können, schied sich auch das freie Amin fast rein, als farbloses Öl ab. Die Destillation erfolgte wiederum im Vakuum der Quecksilberpumpe. Freilich mußte ich

trotzdem dabei eine erhebliche Transformation des Amins, das bei 3 mm Druck innerhalb 86—90° überging, konstatieren. Es blieb ein ansehnlicher kristallinischer Rückstand von Aminchlorhydrat im Destillationskolben; das Destillat seinerseits zeigte sich ziemlich weitgehend enthalogenisiert:

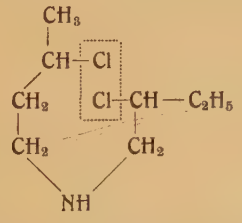
0,2432 g Amin gaben 0,2763 g AgCl = 28,1 % Cl_2.

Berechnet für $C_8H_{17}NCl_2$ = 35,8 % Cl_2.

Aus 10 g Chlorhydrat wurden nur 4 g freies Amin erhalten Trotz der offensichtlichen Beimischung von chlorfreiem Amin mochte ich nicht eine nochmalige Destillation riskieren, sondern verwendete das Produkt so für den letzten Versuch mit Natrium.

Eine kleine Probe des farblosen Amins wurde im Reagenzrohr eingeschlossen aufbewahrt. Die langsame Umwandlung zeigt ganz denselben Aspekt wie beim Di-β-Chloramin: Nach 2 Tagen erschienen Kristalle in der Flüssigkeit, die sich soweit vermehrten, daß nach 10 Tagen alles erstarrt war zu einer farblosen Kristallmasse (Chlorhydrat). Später erst trat dann ebenfalls die Braunfärbung auf, wie oben.

Reaktion mit Natrium. Die verfügbare Menge Amin reichte gerade für einen Vorversuch für die erstrebte Reaktion hin.



Das Halogenamin wurde mit trockenem Äther verdünnt und, nach Brühl (siehe Seite 81) zerteiltes, Natrium zugegeben. Es ist zunächst keine Reaktion sichtbar. Nach einigen Minuten setzt eine äußerst geringfügige Gasentwicklung ein; das Metall überzieht sich mit einer dunkelvioletten Schicht. Nach zweitägigem Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur erwärmte ich noch einige Zeit auf dem Wasserbad und dekantierte dann die ätherische Lösung ab. Den Rückstand, der noch ziemlich viel freies Metall enthielt, löste

ich in Wasser. Die Titration ergab, daß dreiviertel des Natriums umgesetzt waren zu NaCl. (In allen diesen Fällen hatte ich die berechnete Menge Natrium verwendet, der bessern Kontrolle wegen; gewöhnlich wendet man ja für die Wurtzsche Reaktion einen kleinen Überschuß davon an.)

Die Untersuchung der geringen Quantität erhaltenen Produktes konnte keine sichern Anhaltspunkte über den Verlauf der Reaktion liefern. Ich erhielt ca. 1 ccm einer bei 50 mm und 62—65° siedenden Base. Sie ist halogenfrei; ihr Siedepunkt, ca. 130° bei gewöhnlichem Druck, liegt somit etwa 30° unter dem für die beiden erwarteten Amine — halogenfreies sekundäres Amin oder das Hexahydrocollidin — berechneten. Sie ergibt ein Oxalat (kleine Nädelchen), die aber bei 207—210° schmelzen, während das Oxalat des Hexahydro-β-collidins nach Koenigs bei 185° schmilzt[1]. Das Produkt ist also jedenfalls nicht das gesuchte; weitere Untersuchungen stellte ich nicht an, da ich dasselbe nicht für genügend rein zur Verbrennung hielt.

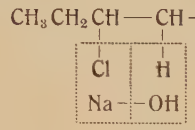
Diskussion der Resultate.

Ich habe also mit dem primären β-Chlorbutylamin, dem sekundären Di-β-Chlorbutylamin und dem sekundären β,γ-Dichlordibutylamin je einen Kondensationsversuch mit Natrium angestellt. Diese drei Versuche haben kein greifbares Ergebnis geliefert, konnten es auch nicht, da sie mangels verfügbaren Materials vereinzelt bleiben mußten. Sie lassen aber doch einige Schlüsse zu:

Die Einwirkung des Natriums auf das primäre β-Chlorbutylamin war unter Wasserstoffentwicklung und Bildung von Butenylamin vor sich gegangen. Die Schuld an diesem Reaktionsverlauf ist sicher der Anwesenheit von Feuchtigkeit zuzuschreiben. Es ist eben schwierig, diese einfachen Amine gänzlich wasserfrei zu erhalten. Ihr Siedepunkt ist von dem des Wassers nicht sehr verschieden; Anwendung kräftiger Entwässerungsmittel ist ausgeschlossen, schon ein längeres Stehen über wasserfreiem Natrium-

[1] B. **38**, 3048.

sulfat verbietet sich. Die geringsten Spuren Wassers aber wirken in diesem Fall verderblich: Das Natrium wird augenblicklich dadurch angegriffen. Das gebildete Natriumhydroxyd, so minim seine Menge auch sein mag, spaltet mit Leichtigkeit aus dem sehr sensiblen Halogenamin Halogenwasserstoff ab; H_2O bildet sich zurück und reagiert natürlich sofort wieder mit Natrium:



Dieser Prozeß wiederholt sich immerfort. Daher finden wir am Schluß zwar fast alles Na in NaCl umgesetzt vor, dagegen anstatt des Diamins das ungesättigte Monoamin. Beweis dafür ist auch die im Anfang momentan starke, dann schwache aber stetige H_2-Entwicklung. Das Wasser wirkt also gleichsam katalytisch und drängt die Reaktion in die unerwünschte Richtung. Rigorose Fernhaltung jeder Feuchtigkeit ist also erste Bedingung. Sie läßt sich leichter bei den sekundären Aminen erfüllen, denn diese sind infolge ihres hohen Siedepunktes leichter vom Wasser zu trennen. Daß dabei allerdings die Gefahr der Zersetzung bei der Destillation größer ist, haben wir gesehen. Die Beimischung geringer Mengen enthalogenisierten Amins ist aber, wie ich glaube, für die Wurtzsche Reaktion nicht störend. Und in der Tat haben wir ja auch gesehen, daß bei diesen Versuchen die Reaktion zwar sehr unvollständig und träge, aber doch fast ohne die verhängnisvolle Wasserstoffabspaltung verlaufen ist. Gewisse Anzeichen, die teilweise NaCl-Bildung, namentlich aber das Auftreten des charakteristischen dunkelblauen Beschlages, lassen mit Sicherheit auf die Wurtzsche Reaktion schließen. Ich zweifle auch nicht, daß es möglich sein wird, bei weiter gesteigerten Vorsichtsmaßregeln die entsprechenden Bromamine darzustellen, die sich für die Kondensation mit Natrium besser eignen werden. Schließlich könnten an Stelle der sekundären Halogenamine deren Nitrosoderivate verwendet werden.

Schlußwort.

Ich bin im Verlauf dieser Arbeit von unserm ursprünglichen Ziel, der Synthese des β-Äthyl-γ-methylpiperidins etwas abgekommen. Wohl wurde im ersten Kapitel der Weg vom Propionaldehyd ausgehend ein Stück weit gebahnt. Bei der gleichzeitigen Verfolgung des zweiten Weges aber tauchten neue, interessante Probleme auf: Die Übertragung der Wurtz-Fittigschen Reaktion auf andere Verbindungsklassen und die Frage nach der Isolierbarkeit der freien Halogenamine. Die Folge war, daß die ursprüngliche Aufgabe etwas in den Hintergrund gedrängt wurde. Die Versuche, der Kondensation nach Wurtz weitere Gebiete zu erschließen, habe ich an Halogennitrilen und Halogenaminen unternommen. Die Bemühungen mit den ersteren blieben definitiv erfolglos. Für die Halogenamine reichte das Material nur für wenige Beobachtungen aus, die nur als Vorversuche angesehen werden können. Sie lassen demnach auch kein abschließendes Urteil zu, berechtigen aber, nach meiner Ansicht, zu einiger Hoffnung für die spätere Verfolgung des Ziels. Freilich gehört zur Lösung dieser Aufgabe eine systematisch durchgeführte Untersuchung unter Heranziehung der verschiedensten Kondensationsmittel, Lösungsmittel usw. In dieser Hinsicht bedeutete unsere Arbeit nur einen Anfang. Hingegen ist es mir gelungen, die Existenzfähigkeit der freien Halogenamine zu erweisen, durch erstmalige Darstellung einiger derselben im nahezu reinen Zustand. Außerdem habe ich Methoden zur Darstellung der für unsere Synthese nötigen β- und γ-substituierten Butylamine ausgearbeitet. Schließlich habe ich mich bemüht in den theoretischen Teilen dieser These über den derzeitigen Stand der Literatur bezüglich der fraglichen Probleme zu orientieren. Ich glaube damit eine genügende Basis errichtet zu haben für eine spätere Weiterführung dieser Arbeiten, die gewiß manche aussichtsreiche Möglichkeiten bietet.

Liste der neuen Körper.

1,3-Dibrom-2-methyl-pentan
Brom-cyan-2-methyl-pentan
α-Brom-Butyronitril
β-Jod-Butyronitril
γ-Methoxy-Butylamin
γ-Methoxybutylamin-Pikrat
γ-Methoxybutylamin-Phenylthioharnstoff
γ-Propoxy-Butylamin
γ-Propoxybutylamin-Pikrat
γ-Propoxybutylamin-Phenylthioharnstoff
β-Chlorbutylamin
β-Chlorbutyl-Benzamid
Sekundäres β-Äthoxybutylamin-Pikrolonat
Sekundäres β-Chlorbutylamin
Sekundäres β-Chlorbutylamin-Pikrolonat
γ-Brombutylamin
γ-Brombutylamin-Pikrat
β,γ-Diäthoxy-dibutylamin
β,γ-Diäthoxy-dibutylamin-Pikrolonat
β,γ-Dibromdibutylamin-Bromhydrat
β,γ-Dichlor-dibutylamin
β,γ-Dichlordibutylamin-Chlorhydrat
β,γ-Dichlorbutylamin-Pikrolonat
μ-Anilido-β-methyl-penthiazolin-bromhydrat.